

課題番号 18

## 新規 HDAC/PI3K dual inhibitor の開発

### [1] 組織

代表者：加藤 正  
(東北薬科大学)  
対応者：石岡 千加史  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：西條 憲  
(東北大学加齢医学研究所)  
李 仁  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 30 万

(内訳)WB 用抗体	7 万円
PI3K、HDAC 阻害活性測定キット	21 万円
動物実験用資材	2 万円

### [2] 研究経過

高齢化社会を迎え、本邦におけるがんの罹患者数および死亡者数は増加の一途をたどっている。進行がん患者に対する薬物療法は、ますますその重要性を増している。本共同研究では、新たなメカニズムを有する画期的な新規がん分子標的薬剤を開発することを目的として研究を行っている。

以下、研究活動状況の概要を記す。

①デブシペプチド新規類縁体の合成と活性の評価  
構造活性相関解析から新規類縁体の合成（東北薬科大学）を行い、*In vitro* での活性の評価（加齢医学研究所）を行った。活性の評価が終了後には、随時研究の打ち合わせを行い、結果をもとに次の類縁体設計について検討を行った。

#### ②動物実験による抗腫瘍効果の評価

ヒトがん細胞を移植したマウスに本試験物を腹腔内投与し、抗腫瘍効果の評価している。同時に、非臨床での POC 取得のため、作用メカニズムの生化学的解析を行っている。

研究の流れ図を図 1 として添付する。

### [3] 成果

(3-1) 研究成果

① デブシペプチド新規類縁体の合成と活性の評価  
この成果として、FK-A11（未発表）という活性の強い類縁体の同定に至った。生化学的な手法で、HDAC 阻害活性および PI3K 阻害活性を測定、*in vitro* で殺細胞効果を評価した。

#### ② 動物実験による抗腫瘍効果の評価

本年度、マウスにおいて FK-A11 の抗腫瘍効果を確認した。

(3-2) 波及効果と発展性など

有機合成化学を専門とする当東北薬科大学・医薬合成化学教室と分子生物学的実験手法を得意としている加齢医学研究所・臨床腫瘍学分野の共同研究は、創薬プロセスの過程で非常に効率的かつ効果的に実施できている。

本研究により HDAC/PI3K 二重阻害剤として開発されたデブシペプチド新規類縁体は、PCT 特許出願され、さらに JST の支援を受けることになり、平成 26 年に米国への特許出願を行うことになった。

また、本年度は非臨床試験に進展し、抗腫瘍効果の点では有望な結果が得られている。さらに次年度は、POC の取得や毒性の評価を経て、日本発の医薬品開発につながることを期待される。

[4] 成果資料

(1) 論文

Romidepsin (FK228) and its analogs directly inhibit PI3K activity and potently induce apoptosis as HDAC/PI3K dual inhibitors. Ken Saijo, Tadashi Katoh, Hideki Shimodaira, Akifumi Oda, Ohgi Takahashi, Chikashi Ishioka. *Cancer Science*, 103, 1994-2001, 2012

(2) 学会発表

- Romidepsin (FK228) and its analogs exhibit potent cytotoxicity through HDAC/PI3K dual inhibition in colorectal cancer cell lines. Ken Saijo<sup>1</sup>, Tadashi Katoh<sup>2</sup>, Jin Lee<sup>1</sup>, Hideki Shimodaira<sup>1</sup>, Akifumi Oda<sup>3</sup>, Ohgi Takahashi<sup>4</sup>, and Chikashi Ishioka<sup>1</sup>. AACR/JCA joint conference, Feb,24, 2013, Maui, Hawaii
- Identification of romidepsin and its analogs as HDAC/PI3K dual inhibitors. Ken Saijo, Tadashi Katoh, Hideki Shimodaira, Akifumi Oda, Ohgi Takahashi, Chikashi Ishioka. American Association of Cancer Research Annual meeting, April 4, 2012, Chicago
- HDAC/PI3K dual inhibitor としての FK228 類縁体の同定と開発 西條憲、李仁、加藤正、小田章史、下平秀樹、石岡千加史 文部科学省 新学術領域研究 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 2014年1月30日(東京)
- HDAC/PI3K dual inhibitor としての Romidepsin 新規類縁体の開発と最適化 2013年6月12日(京都) 第17回がん分子標的治療学会学術集会 李仁、西條憲、下平秀樹、成田紘一、加藤正、石岡千加史
- 新規 HDAC/PI3K 2重阻害剤としてのロミデプシン類縁体の同定 西條憲 加藤正 石岡千加史、第16回がん分子標的治療学会学術集会 2012年6月27日(北九州)
- 出芽酵母を用いた新規 PI3K 阻害剤のスクリーニング 西條憲 加藤正 石岡千加史、第70回日本癌学会学術総会 2011年10月3日(名古屋)

図1 研究の流れ図

