

# 新規 PI3K/HDAC dual inhibitor の開発と in vivo の抗腫瘍活性の評価

## [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)  
 研究費：物件費 40 万円

## [2] 研究経過

進行がん患者に対する薬物療法の効果は不十分であり、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の開発が待望されている。HDAC、PI3K はいずれも有力ながん治療の標的分子であり、さらに、これらの阻害剤の併用は抗腫瘍効果の相乗作用をもたらすことが報告されている (図1)。われわれは、デブシペプチド類縁体 (研究代表者が合成) が HDAC/PI3K 2 重阻害活性を有することを確認した。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活性の評価

新規類縁体の合成 (東北薬科大学) を行い、In vitro での活性の評価およびその作用機序に関する生化学的および物理化学的解析 (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。

## [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  
 活性の強い FK-A11 という類縁体を同定した。FK-A11 について、キナーゼのうち PI3K を選択的に阻害すること、ATP 競合的に PI3K を阻害すること、PI3K (p110 $\alpha$ ) の4つすべての isoform を阻害することを示し、論文発表を行った。(Cancer Science 2015; 106; 208-15)

### ② 動物実験による抗腫瘍効果の評価

ヒト前立腺癌細胞移植マウスモデルにおいて FK-A11 の抗腫瘍効果を確認した (図2)。また、病理解析から、抗腫瘍効果に HDAC/PI3K 2 重阻害活性が働いていることを確認した。

### (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 特許出願していたが、平成 26 年に米国、欧州、日本への出願へ移行が完了した。また、特許の侵害調査を終え、FK-A11 が他者特許を侵害しないことを確認した。

FK-A11 の HDAC/PI3K の2重阻害というメカニズムは注目度も高く、Cancer Science 2015; 106; 208-15 の論文の図は、表紙画像に採用され、またハイライトにも選出された。今後は非臨床試験を展開させ、POC の取得とともに毒性、安全性の評価を固める。日本発の医薬品開発につながることを期待される。

図1

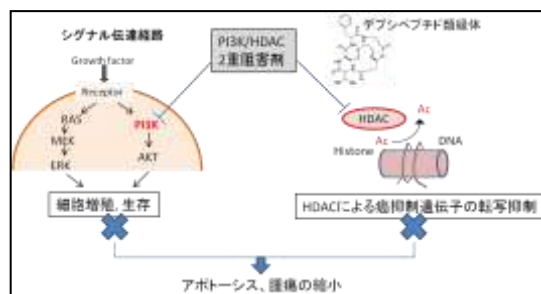
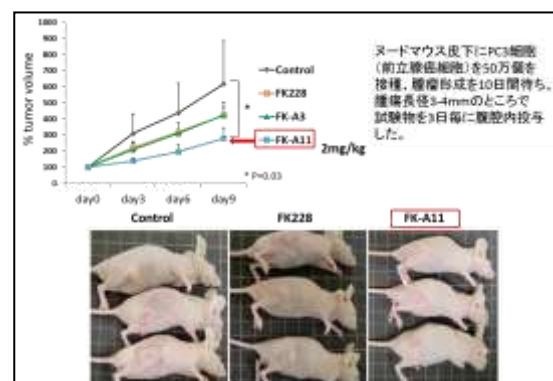


図2



#### [4] 成果資料

##### (1) 論文

Biochemical, biological, and structural properties of romidepsin (FK228) and its analogs as novel HDAC/PI3K dual inhibitors.

Ken Saijo, Jin Imamura, Akifumi Oda, Hideki Shimodaira, Tadashi Katoh, Chikashi Ishioka. *Cancer Science* 2015; 106: 208-15

Predicting the structures of complexes between phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and romidepsin-related compounds for the drug design of PI3K/histone deacetylase dual inhibitors using computational docking and the ligand-based drug design approach

Oda A, Saijo K, Ishioka C, Narita K, Katoh T, Watanabe Y, Fukuyoshi S, Takahashi O. *J Mol Graph Model.* 54:46–53, 2014.

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

• *In vivo* antitumor activity of Romidepsin analogs as novel HDAC/PI3K dual inhibitors. Ken SAIJO, Jin LEE, Koichi NARITA, Tadashi KATOH, Hideki SHIMODAIRA, and Chikashi ISHIOKA, 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 27 日横浜

• *In vitro* および *in vivo* における PI3K/HDAC 2 重阻害剤としての FK228 類縁体の抗腫瘍効果の評価 李仁、西條憲、下平秀樹、成田紘一、加藤正、石岡千加史 第 18 回日本分子標的学会学術集会 2014 年 6 月 27 日 仙台

• 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)