



3級水酸基を有する DHMEQ類縁体の合成

安井 英子 先進工学部 生命化学科 准教授

キーワード: がん化学療法、転写因子 NF- κ B

概要

近年、がん化学療法の標的分子として注目されているものの1つに転写因子NF- κ Bがある。がん細胞内でのNF- κ Bの活性化が、がん細胞のアポトーシスの抑制並びに抗がん剤に対する抵抗性発現の原因になるといわれ、NF- κ B活性化抑制剤は、新たなタイプの優れた抗がん剤になると考えられる。天然物エポキシキノマイシンをリード化合物として慶應義塾大学(当時)の梅澤らによって設計・合成された化合物DHMEQ(Dehydroxymethylepoxyquinomycin) (1)は、NF- κ Bの活性化抑制剤としての優れた作用を有している。^{1), 2)}しかし、DHMEQは体内に普遍的に存在する様々な求核剤との反応性が高すぎること、溶媒に対する溶解性が悪いことが問題となっている。

この度新たに、溶解性を改善したDHMEQ類縁体(2-5)を合成した。



Fig. 1 DHMEQ and its derivatives

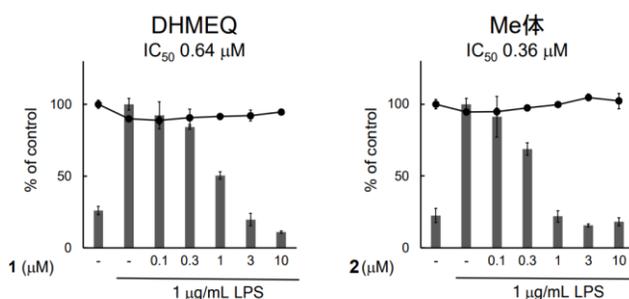


Fig. 2 Effects of DHMEQ derivative on NO production in LPS-stimulated RAW264.7 cells



Fig. 3 DHMEQ(左)と類縁体2(右)の溶解性の比較

アピールポイント

それぞれ5 mgのDHMEQ(1)と類縁体2を1 mLのメタノールに加えたところ、類縁体2は完全に溶解したのに対し(Fig. 3 右)、1は溶解せずに沈殿した(Fig. 3 左)。また、2はDHMEQ(1)と同程度のNO産出抑制活性(NF- κ Bの活性化抑制の指標の1つ)を示した。これらの特徴は類縁体3-5においても同じであった。よって、DHMEQ(1)の2級水酸基を3級とすることで、活性を低下させることなく溶解性を改善することができた。

利用・用途 応用分野

新たな抗がん剤を指向したNF- κ B活性化抑制剤として、医薬品開発分野で利用できると考えられる。

関連情報

- 発表論文 = Synthesis and Evaluation of DHMEQ Derivatives with Tertiary Hydroxyl Group Instead of Secondary Hydroxyl Group.
Imanishi, Y.; Terasaki, T.; Sano, T.; Ohno, O.; Yasui, E.
Chem. Pharm. Bull. **2023**, 71, 4, 307-311.
Synthesis and evaluation of a cyclopropane derivative of DHMEQ.
Yasui, E.; Takayama, K.; Nakago, T.; Takeda, N.; Imamura, Y.; Nagumo, S.
Chem. Pharm. Bull. **2014**, 62, 304-307.
- 関連論文 = 1) Umezawa, K. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 865-869.
2) Umezawa, K. et al., *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 24625-24630.

工学院大学 産学連携室

〒163-8677 東京都新宿区西新宿一丁目24番2号 〒192-0015 東京都八王子市中野町2665-1

TEL:03-3340-0398 FAX:03-3342-5304

TEL:042-628-4928 FAX:042-626-6726

E-Mail: sangaku@sc.kogakuin.ac.jp URL: <https://www.kogakuin.ac.jp>