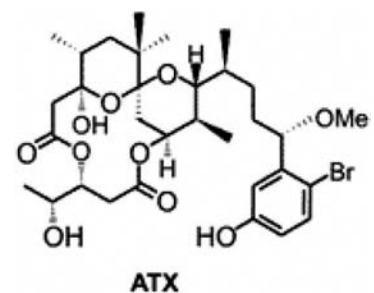


新規アプリアトキシン誘導体 及びそれを含んだ抗がん剤

天然に存在する aplysiatoxin (ATX) から新規の ATX 誘導体を合成。本誘導体は管理・調節された細胞の自殺、すなわちプログラムされた細胞死（アポトーシス）に関与する PKC（プロテインキナーゼ C） δ に関して極めて高い結合能力を有するにも関わらず一方では高い細胞抑制活性を示します。

従来技術と研究技術の比較

天然物由来の化合物で発がんプロモーション活性が低い PKC リガンドは、米国で Phase II の臨床試験が行われている Bryostain-1 のみです。しかし Bryostain-1 は天然物からの収率の低さや合成の複雑さから実用化には至っていません。本研究は天然に存在する aplysiatoxin (ATX) から新規の ATX 誘導体を合成。本誘導体はアポトーシスに関与している PKC δ に Bryostain-1 と同程度に極めて高い結合能力を持つが Bryostain-1 より顕著に高い細胞増殖抑制活性を示します。このことは本 ATX 誘導体にはがん細胞抑制機構の PKC δ 以外の標的分子が関与している事を示唆しています。



実用の可能性

- ・ novel PKC アイソザイム (δ , ϵ , η , θ) に対する高い結合選択性
- ・ 高いヒトがん細胞増殖抑制活性
- ・ 合成工程数が少なく容易な合成経路
- ・ 抗エイズ剤や抗アルツハイマー病薬としての効果も期待

注: GI50 は生存細胞の割合を 50%にする薬剤濃度 (mol/l)

Cell lines	log GI ₅₀ (log M)	
	Bryo-1	ATX誘導体
HBC-4 (breast)	NT	-7.48
MDA-MB-231 (breast)	-5.10	-6.90
HCC2998 (colon)	-5.30	-6.47
NCI-H460 (lung)	-5.60	-7.07
A549 (lung)	-5.20	-6.01

表 1: 人がん細胞に対する抑制

赤丸内: Nobel PKC isozymers

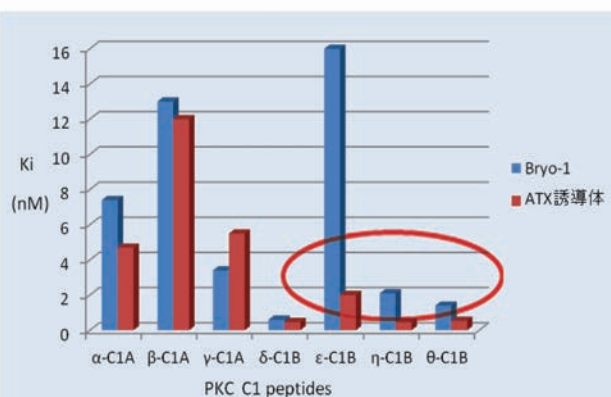


図 1: ki値 (新化合物はより高いがん抑制作用がある)

実用の裏付

研究事例

研究室にて活性部位の特定、基本的な性能評価はできています。今後は実用化・医薬品化を目指して技術移転をしていきます。

実用例

- ・乳がん・肺がん・結腸がんに対する治療薬
- ・抗エイズ薬
- ・抗アルツハイマー薬

特許関係

特願 2012-092842

発明の名称：新規アプリシアトキシン誘導体およびそれを含有する抗がん剤

研究者

京都大学
大学院農学研究科
食品生物科学専攻

教授 入江 一浩

有機科学・ケミカルバイオロ
ジー・天然物化学・有機合成・
抗アルツハイマー・抗がん剤

研究テーマ

- ・プロテインキナーゼCのC1ホモロジードメインの化学合成と立体構造解析
- ・天然発がん促進物質の構造活性相関とプロテインキナーゼCアイソザイム選択的な薬剤の開発
- ・アルツハイマー病因ペプチドの凝集機構の解明と凝集阻害剤の開発
- ・インドール環4位への窒素原子導入酵素の触媒機構の解析と応用
- ・プリオスタチンのプロテインキナーゼC活性化機構に基づいた新規抗がん剤の開発

問い合わせ先

関西ティー・エル・オー株式会社

〒606-8501 京都市左京区吉田本町京都大学産官学連携本部内

TEL:075-753-9150/075-353-5890 FAX:075-753-9169 Email:tlo@kansai-tlo.co.jp