

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 418 号	氏 名	山花 啓梨
学位論文題目	Development of UTX-121 and its derivatives as novel matrix metalloproteinase-2/9 inhibitors using celecoxib as a lead compound (Celecoxibをリードとした新規MMP-2/9阻害剤UTX-121およびその誘導体の開発)		
<p>内容要旨</p> <p>癌の浸潤・転移は細胞外マトリックス (ECM)、中でも基底膜の分解により誘導されることが知られており、癌細胞が基底膜を破壊する能力は転移能の指標の1つと考えられている。この基底膜は非常に強固な層であるが、中でも注目すべきは、骨格となる網目状の構造がIV型コラーゲンで構成されているという点である。IV型コラーゲンは基底膜特異的に存在しており、結合組織などECM中の他の組織に存在するのは主にI～III型コラーゲンである。つまり、癌細胞の浸潤・転移が基底膜の破壊により誘導されるということは、IV型コラーゲンの分解が浸潤・転移の引き金となるということの意味している。</p> <p>このIV型コラーゲンの分解において重要な役割を果たしているのがマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) である。MMPsはECM構成成分を分解するタンパク質分解酵素として知られるが、その中でも私が注目しているのがMMP-2、MMP-9、MT1-MMPである。MMP-2/9はIV型コラーゲンを特異的に分解するIV型コラーゲナーゼ、MT1-MMPはMMP-2の活性化因子であり、これらのMMPsの阻害は薬剤の抗腫瘍・抗転移効果の向上に有効である。そこで、MMPs阻害能を有する抗癌剤・抗転移剤の開発を行うにあたり、シクロオキシゲナーゼ (COX)-2選択的阻害剤として知られるcelecoxibに着目した。近年、このcelecoxibがCOX-2非依存的な経路による抗腫瘍・抗転移効果を示すことが報告されており、抗転移剤としても有望な候補薬剤である。以上の点を踏まえ、celecoxibを抗癌剤・抗転移剤のヒット化合物とし、高いMMPs阻害能を有する新たな薬剤の開発を目指した。</p> <p>まず、celecoxibのスルホンアミド基をメチルエステルに変換したUTX-121を設計・合成し、種々の活性を評価した。その結果、UTX-121がMT1-MMPを介したMMP-2の活性化とMMP-9の産生を抑制することが明らかとなった。さらに、UTX-121は、癌細胞の遊走・浸潤も阻害しており、UTX-121が効果的な抗癌剤・抗転移剤の開発において有用なリード化合物となりうることを見出した。上記の結果を踏まえ、UTX-121に対して構造活性相関的手法を適用することにより、より高いMMPs阻害活性を有する化合物の探索を行った。UTX-121のメチルエステルにおける水素結合の必要性や最適なアルキル鎖長を検討したところ、抗腫瘍効果・MMPs阻害効果を発揮するためにはメチルエステルが重要であることが示唆された。そこで次に、UTX-121の<i>p</i>-トリル基に着目し、種々のUTX-121誘導体の設計・合成を行った。その中で、UTX-121の<i>p</i>-トリル基のメチル基をFあるいはClで置換した化合物9cおよび10cがUTX-121よりも高い抗腫瘍活性を有し、MMP-2/9の発現およびpro MMP-2の活性化を大きく抑制することが明らかとなった。以上の結果から、効果的な抗癌剤・抗転移剤となりうる化合物9cおよび10cの創出に成功した。</p>			