

平成29年10月10日

報道機関 各位

「アルドケト還元酵素 1B10 (AKR1B10)
阻害に基づく新規非小細胞肺癌治療薬開発」

富山大学大学院理工学研究部（工学）生命融合科学教育部の豊岡尚樹教授、同大学和漢医薬学総合研究所の早川芳弘教授らの研究グループは、岐阜薬科大学生命薬学大講座生化学研究室遠藤智史助教の研究グループと共同で、「非小細胞肺癌細胞の増殖能と転移能に加えてシスプラチン耐性を抑制する新規選択的 AKR1B10 阻害剤の開発」に成功しました。

アルドケト還元酵素 (AKR) 1B10 は 2005 年に非小細胞肺癌で高発現が報告されて以来、多くのがん種で高発現していることが報告されてきました。本酵素は、レチノイド、イソプレノイドなどの還元代謝を介してがん細胞増殖に関わるほか、酸化ストレス由来脂質過酸化によって生成する 4-ヒドロキシノネナルなどの反応性アルデヒドを解毒還元することでがん細胞の生存や抗がん剤耐性化にも関与することが明らかにされています。今回、新たに創製した化合物 **4c**、**4e** は現時点で最も強力な AKR1B10 阻害活性を示す一方で、AKR1B10 と構造的に類似するアルドース還元酵素に対する阻害活性が低い点が特徴的です。このように高い阻害活性と選択性を兼ね備えた AKR1B10 阻害剤はこれまでにほとんど存在せず、現時点で最も有効な AKR1B10 阻害剤であります。

また、本化合物が AKR1B10 の阻害を介して、肺癌細胞の増殖能や転移能を抑制するだけでなく、非小細胞肺癌の治療に用いられるシスプラチンに対して耐性を獲得した肺癌細胞のシスプラチン感受性を回復させることを明らかにしました。この知見は AKR1B10 が抗がん剤耐性克服の新たな治療標的となることを示唆しており、本化合物が非小細胞肺癌だけでなく AKR1B10 が高発現する抗がん剤耐性がんの治療に貢献する可能性があります。

今回の研究成果は、10月4日に米国化学会誌「Journal of Medicinal Chemistry」（論文名：Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells）（論文 URL：<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.7b00830>）にオンライン掲載されました。

また本研究は、日本学術振興会の科学研究費基金の支援を受けて行われました。

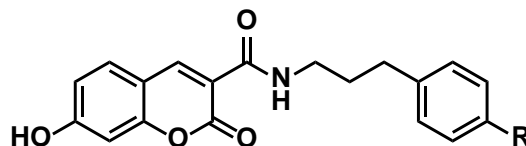
**4c: R = OH****4e: R = F**

図1. AKR1B10阻害剤**4c**のドッキングモデル

新規化合物**4c**はAKR1B10の触媒残基His111との水素結合に加えて、他の2残基と水素結合することで、強力なAKR1B10阻害活性を示したと推測された。

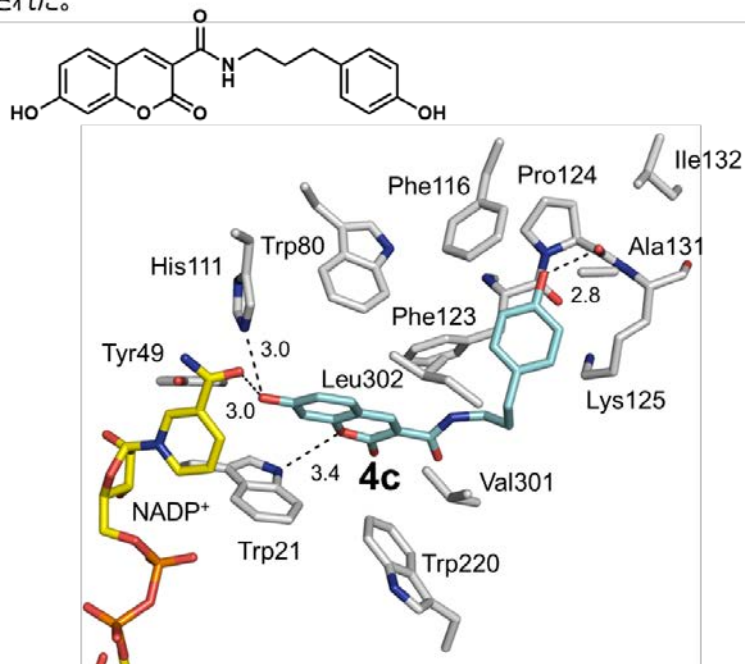


図2. マウスを用いた肺転移モデルでのAKR1B10阻害剤による転移抑制効果

新規AKR1B10阻害剤**4c**と**4e**はマウス肺転移モデルにおいて顕著な転移抑制効果を示した。

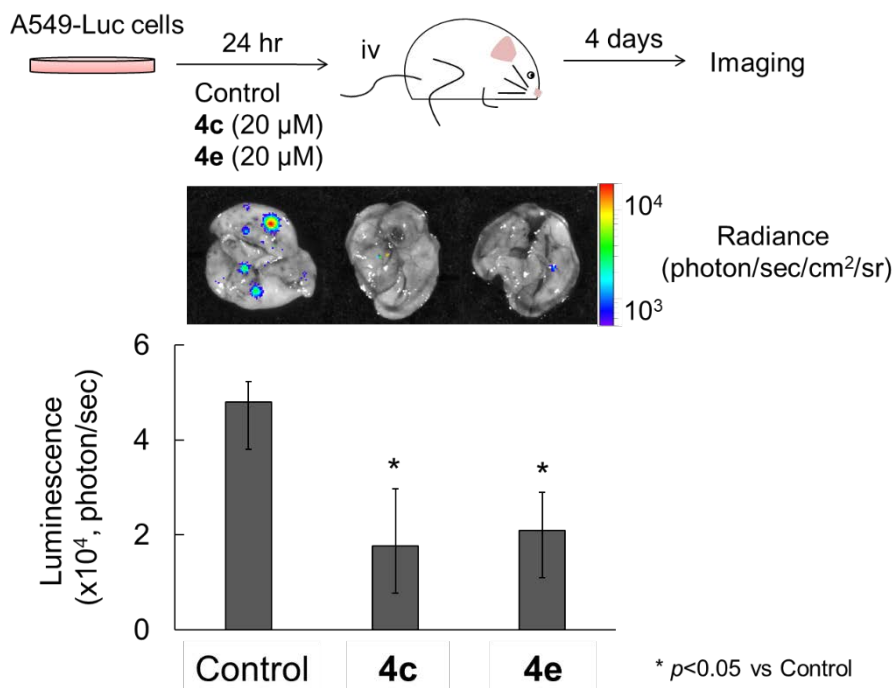
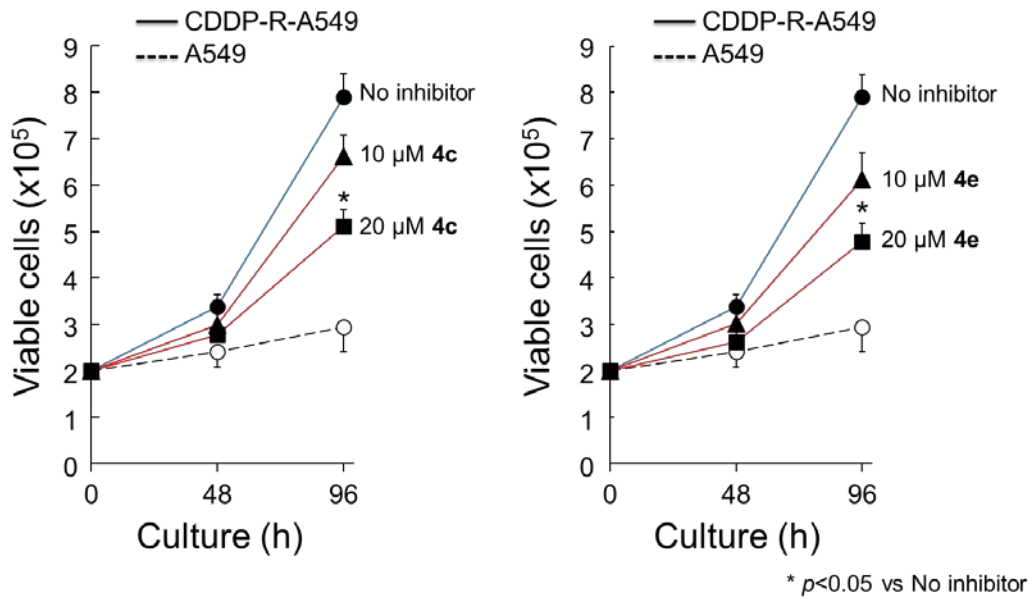




図3. AKR1B10阻害剤によるシスプラチン耐性肺がんA549細胞の感受性回復効果

低濃度 (0.5 μM) のシスプラチン (CDDP) 存在下ではA549細胞はほとんど増殖できないが、樹立したCDDP耐性細胞 (CDDP-R-A549) は指数対数的に増殖を続ける。AKR1B10阻害剤を添加することによってCDDP耐性細胞の96時間後の生細胞数は阻害剤非添加群と比べて顕著に減少し、CDDPに対する感受性が回復した。



【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 大学院 理工学研究部 (工学)、
生命融合科学教育部 (豊岡尚樹)
TEL. 076-445-6859

富山大学 和漢医薬学総合研究所 (早川芳弘)
TEL. 076-434-7620