

# ミコフェノール酸の構造活性相関および新たな誘導体の合成

生命分子科学講座 木質生命化学分野  
岩森 勝茂

## (背景と目的)

ミコフェノール酸(MPA、図1)はヌクレオチド新規合成経路(*de novo* 経路)の律速酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)の強力な阻害剤であり、免疫抑制薬として用いられている。そして、がん細胞は免疫細胞と同様に IMPDH への依存度が高いため、MPA は抗がん剤の候補として注目されている。

本研究では MPA に別のがん治療の標的酵素であるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)への阻害活性を付与し、新たながん治療薬を創製することを目的とした。まず、MPA 誘導体のデザインをする前に、これまでの研究で不安定性が示唆された MPA 誘導体におけるエステル結合の安定性を調べた。次に、6' 位にエポキシケトン構造を導入した MPA 誘導体をデザインし(図1)、合成実験および細胞レベルでの活性評価を行った。

## (方法)

細胞培養液中での MPA 誘導体の薬物代謝実験では、ヒト慢性骨髄性白血病細胞 K562 の培養液(培地組成 RPMI-1640、10% FCS、抗生物質)にエステル結合を持つ MPA 誘導体を添加し、3日間、37°C、5% CO<sub>2</sub> の条件下で培養した後に MPA を抽出し MPA への変換率を求めた。

合成実験では新規にデザインした MPA 誘導体の合成を行い、化合物 4, 5, 6, 7 を得た。得られた各化合物の細胞増殖抑制活性を K562 細胞を用いて測定した。

## (結果)

MPA 誘導体の細胞培養液中での MPA への変換率を求めた結果、MPA 誘導体の持つエステル結合が加水分解され、MPA へと変換されていることが示された。

合成した各化合物の細胞増殖抑制活性を比較すると化合物6の活性が著しく減少した(図2)。

## (考察及び結論)

化合物6の活性の著しい減少は分子形状が変化し、6' 位などの活性部位と基質との結合が変化したことが原因と考えられる。エポキシケトンである4とエポキシアルコールである5の活性がそれ程高くないことから、エポキシ環を6' 位に導入した誘導体で活性を高めるのは有効ではないと考えられる。

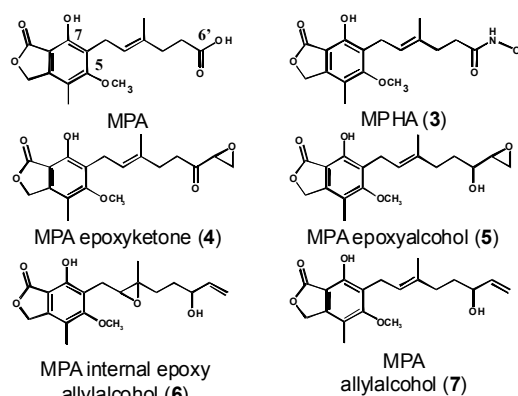


図1 MPA および MPA 誘導体の構造

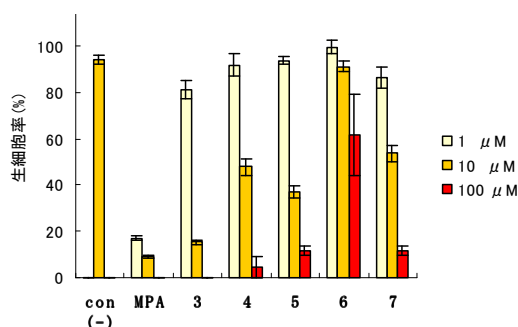


図2 MPA 誘導体細胞増殖阻害実験