

ミコフェノール酸 6'位新規誘導体の IMPDH 並びに HDAC 阻害活性

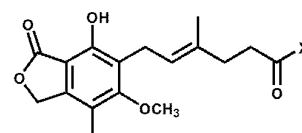
生命分子化学講座 木質生命化学分野
春原 和宏

【研究背景と目的】 Mycophenolic acid (MPA, **1**)はイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH)の阻害剤であり、現在免疫抑制剤として用いられている。当研究室では MPA の 7 位-OH が IMPDH 阻害に重要であり、6'位ヒドロキサム酸(CONHOH) 誘導体(MPHA, **2**)がヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害活性を示すことを明らかにしている。HDAC の阻害は癌抑制遺伝子群の転写を促すため、HDAC 阻害剤は新たな癌治療薬として注目されている。しかし MPHА の IMPDH、HDAC 阻害活性は弱く、癌細胞に対する増殖抑制活性は低い。よって本研究では MPA 誘導体の IMPDH、HDAC 阻害活性の向上を目指し、MPA 6'位新規誘導体を合成し、MPA 誘導体の細胞および酵素に対する活性評価を行うことを目的とした。

【実験方法・結果】 MPA(**1**)から MPA 新規 6'位誘導体 (**3-12**)の合成を行い、各活性評価に用いた。

K562 増殖抑制および分化誘導活性：分化誘導活性は薬剤により細胞分化後に産生される微量ヘモグロビン量と DNA 量を定量し、前者を後者で除した値を分化度とした。結果としてトリアゾール環を有する化合物 **4** およびエポキシケトン基を有する化合物 **9, 10** が増殖抑制活性と分化誘導活性を示した(表)。またグアノシン添加により細胞数の復帰率と分化誘導活性が低下したことから、化合物 **4, 9, 10** は IMPDH の阻害に影響を与えていることが示唆された(図 2)。

IMPDH 阻害活性評価：IMPDH 阻害活性は生成される XMP 量を HPLC で定量することにより求めた。その結果化合物 **4** が高い IMPDH 阻害活性を示した。化合物 **9, 10** の IMPDH 阻害活性については現在検討中である。



- 1** X = OH
- 2** X = NHOH
- 4** X = 3-amino-1,2,4-triazole
- 9** X = (7'S)-epoxy
- 10** X = (7'R)-epoxy

図 1. MPA 誘導体の構造

表. MPA 誘導体の IC₅₀

Compound	K562 IC ₅₀ (μM)	IMPDH IC ₅₀ (μM)	
		IMPDH I	IMPDH II
1	0.19 ± 0.01	0.019 ± 0.001	0.012 ± 0.001
2	2.1 ± 0.2	0.352 ± 0.018	0.424 ± 0.085
4	0.48 ± 0.08	0.105 ± 0.008	0.098 ± 0.005
9	2.8 ± 0.5	n.d.	n.d.
10	2.3 ± 0.3	n.d.	n.d.

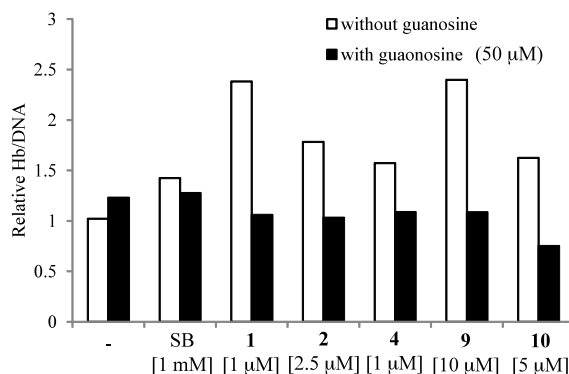


図 2. MPA 誘導体の分化誘導活性