

令和元年 11 月 5 日	発表者 永沼 美弥子
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2019 , 62, 20, 9299-9314	
【Title】 Discovery of Novel Aryl Carboxamide Derivatives as Hypoxia-Inducible Factor 1 α Signaling Inhibitors with Potent Activities of Anticancer Metastasis	
【Affiliation & Authors】 School of Pharmacy, Anhui Medical University, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, East China University of Science and Technology, Anhui Chem-Bright Bioengineering Company Limited Mingming Liu, Yuru Liang, Zhongzhen Zhu, Jin Wang, Xingxing Cheng, Jiayi Cheng, Binpeng Xu, Rong Li, Xinhua Liu, and Yang Wang	
【Abstract】 現在、がん化学療法剤は腫瘍の成長を制御するものが多く、未だがんの転移による死亡を防ぐことは困難である。また、乳がんや卵巣がんなどの固形癌において低酸素環境に応答する転写因子である低酸素誘導因子 1 (HIF-1) が過剰発現し、がんの転移への関与が報告されている。そこで本研究では、がん転移治療のための新規低酸素誘導因子 1 (HIF-1) 阻害剤を開発した。初めに筆者らは、低酸素応答配列 (HRE) ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いたスクリーニングによって 2-methyl-N-phenethylthiazole-4-carboxamide (8)をリード化合物として見出した。続いて 8 を基に、構造活性相関の解析に基づき 5 段階の構造最適化を経て 68 種類のアリールカルボキサミド化合物を合成した。中でも、化合物 30m は明らかな細胞毒性がなく、最も強力な HIF-1 阻害活性を示した (IC ₅₀ = 0.32 μ M)。また、 30m は低酸素誘発性 HIF-1 α タンパク質の蓄積を効果的に減少させ、これは HIF-1 α の分解促進によることが示唆された。さらに、用量依存的に血管上皮成長因子 (VEGF) の転写を減少させたことに加え、HIF-1 の下流のがん関連遺伝子 (vimentin、MMP2、MMP9) の発現も抑制された。さらに、MDA-MB-231 細胞の遊走および浸潤に対して、用量依存的な阻害が確認された。また、in vivo 試験では、雌のヌードマウスに対して MDA-MB-231 細胞を尾静脈から静脈注射した乳がん肺転移のモデルを使用し、 30m を腹腔内投与したところ転移阻害が確認された (15 or 30 mg/kg、1 回/2 日、20 日間)。本研究で合成された HIF-1 阻害剤 30m より得られた知見は、今後の HIF-1 阻害剤の開発研究への貢献が期待できる。	