

令和元年 06 月 25 日	発表者 西口 笑司
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2019 , 29, 1673-1676.	
【Title】 Design and synthesis of novel tellurodibenzoic acid compounds as kidney-type glutaminase (KGA) inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Zhejiang University Wei Hou, Yucheng Zhou, Jingjing Rui, Ruisong Bai, Aman K.K. Bhasin, Benfang Helen Ruan	
【Abstract】 有機テルル化合物は免疫調節効果など、様々な生物活性が報告されている。しかし、その新規合成および分子レベルでの作用機序解明研究についてはほとんど報告されていない。筆者らは、有効な kidney-type glutaminase (KGA)/glutaminase C (GAC) アロステリック阻害剤として報告された diphenylarsenic acid (DPAA) および HL-60 細胞において強い細胞毒性を有し、アポトーシスを誘導することが報告された diphenylditelluride (DPDT) の構造を模倣し、新規テルル化合物を設計、合成した。市販の 2-aminobenzoic acids を出発原料にジアゾニウム塩を合成し、テルル化ナトリウム溶液を反応させ、14 種類の 2,2'-tellurodibenzoic acid 誘導体を合成した。合成した化合物の KGA に対する酵素阻害活性を評価した結果、テルロニ安息香酸 7 種類に KGA に対する阻害活性が見出され、特にフェニル基 4 位に Br 基を持つ 3B は強力な活性を示した。さらに、KGA およびグルタミン依存性のヒト大腸がん由来細胞株 HCT116 の増殖阻害活性を EZMTT 法により評価した結果、 3B は強力な阻害活性を示した。また、GAC 四量体に対するドッキングシミュレーションによる解析で、 3B のジフェニルテルル構造は GAC 四量体の Phe322 および Leu321 で構成される疎水性領域に結合し、2 つのカルボキシル基はそれぞれ Tyr394 および Arg317 と水素結合することが示唆された。次に 3B の化学的安定性を HPLC で評価し、 3B は酸性、塩基性、酸化条件など、様々な条件下で安定に存在するが、β-ME、DTT およびリシンと反応することを見出した。本研究結果より、テルロニ安息香酸化合物 3B は新規 KGA 阻害剤のリード化合物としての可能性が示唆された。	