

令和元年 7 月 30 日	発表者 宮本 順一郎
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> , <b>2018</b> , <i>61</i> , 7687-7699	
【Title】 Development of Kinase-Selective, Harmine-Based DYRK1A Inhibitors that Induce Pancreatic Human $\beta$ Cell Proliferation	
【Affiliation & Authors】 Icahn School of Medicine at Mount Sinai Kunal Kumar, <i>et al</i>	
【Abstract】 Dual-specificity tyrosine-regulated kinases 1A (DYRK1A) はタンパク質の翻訳後修飾に関わるプロテインキナーゼの一種であり、神経細胞変性や腫瘍の形成などを介して様々な疾患へ関与することが知られている。また最近の研究により、DYRK1A の阻害は膵臓 $\beta$ 細胞の増殖を誘導することが明らかになった。そのため、DYRK1A は新たな糖尿病治療の標的として注目されている。現在、最も有効と思われる DYRK1A 阻害剤として harmine が挙げられるが、酵素選択性が低く、多くの副作用が懸念される。そこで筆者らは、harmine の $\beta$ 細胞増殖活性を保持したまま、高い酵素選択性を獲得した化合物を見出すことを目指した。薬剤の DYRK1A の ATP 結合部位への結合による induced-fit で生じるポケットの占有を指向して、harmine のインドール環の 2 位と 3 位を置換した誘導体を合成した。Fisher インドール合成を主とした反応経路により主骨格を形成した後、Buchwald - Hartwig Cross Coupling や Pictet - Spengler 反応により種々の置換基を導入した harmine 誘導体 17 種を合成した。これらについて、DYRK1A への ATP 結合阻害能を評価し、構造活性相関を検討した。その結果、インドール環 1 位クロロ基置換体 <b>1-5</b> 、1 位ヒドロキシメチル体 <b>2-2</b> 、3 位ヒドロキシメチル体 <b>2-8</b> が強力な活性を示した。これらの化合物のヒト膵臓 $\beta$ 細胞増殖活性と膵臓 $\beta$ 細胞増殖を誘導する転写因子 nuclear factor of activated T cells (NFAT) の核内移行への影響を評価した。その結果、 <b>2-2</b> 、 <b>2-8</b> が harmine と同程度に NFAT の核内移行を促進し、ヒト膵臓 $\beta$ 細胞の増殖を誘導することが確認された。また、Kinome Scan Profile により合計 468 種のキナーゼへの <b>2-2</b> 、 <b>2-8</b> の阻害活性を評価した結果、 <b>2-2</b> は Harmine より高い酵素選択性を有することが確認された。以上の結果より、筆者らは強力な DYRK1A 阻害剤として <b>2-2</b> を見出した。今後の糖尿病治療薬としての DYRK1A 阻害剤の開発に有用な知見を得た。	