

令和元年 09 月 27 日	発表者 西口 笑司
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2019 , 6214, 6540 - 6560	
【Title】 Discovery of a Thiadiazole–Pyridazine-Based Allosteric Glutaminase 1 Inhibitor Series That Demonstrates Oral Bioavailability and Activity in Tumor Xenograft Models	
【Affiliation & Authors】 AstraZeneca M. Raymond V. Finlay*, M. Anderton, A. Bailey, S. Boyd, J. Brookfield, C. Cairnduff, M. Charles*, A. Cheasty, Susan, E. Critchlow, J. Culshaw, T. Ekwuru, I. Hollingsworth, N. Jones, F. Leroux, M. Littleson, H. McCarron, J. McKelvie, L. Mooney, J. Willem M. Nissink, D. Perkins, S. Powell, M. J. Quesada, P. Raubo, V. Sabin, J. Smith, P. D. Smith, A. Stark, A. Ting, P. Wang, Z. Wilson, J. J. Winter-Holt, J. M. Wood, G. L. Wrigley, G. Yu and P. Zhang	
【Abstract】 がん細胞は、自身の活発な増殖能や転移能を維持するために代謝系を組み替える様々なリプログラミング機構を有する。その一つに、グルタミン代謝があり、グルタミンは glutaminase 1 (GLS1)によってグルタミン酸へと変換されることで代謝される。がん細胞は正常細胞に比べ、グルタミン代謝に強く依存するため、GLS1 阻害剤はグルタミン代謝を標的とした新規抗がん剤となることが期待される。筆者らは、既存の GLS1 阻害剤である bis-2-(5-phenylacetimido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide (BPTES)をリード化合物とし、Thiadiazole–Pyridazine 構造を持つ 20 種類の化合物を S _N Ar 反応により合成した。中でも、BPTES の Diethyl sulfide を 3-Aminopyrrolidine に変換し、さらに一方の末端を Pyridazine に変換し、メトキシ基を導入した化合物 27 は、強力な GLS1 阻害活性、細胞増殖阻害活性を示した。また、化合物 27 は、BPTES と比較し物性および細胞膜透過性が大きく改善された。さらに、ヒトミクロソーム、ヒト肝細胞、ラット肝細胞を用いたクリアランス評価で、化合物 27 は低い数値を示した。加えて、化合物 27 を経口投与したラットの薬物動態試験においてバイオアベイラビリティは既存の GLS1 阻害剤 CB-839 より高い値を示した。また、X 線結晶構造解析により化合物 27 の Thiadiazole および Pyridazine 構造は、GLS1 二量体界面の Phe322 および Leu323 と水素結合を形成することが示唆された。また、NCI-H1703 細胞を移植した SCID マウスを用いた <i>in vivo</i> 評価で、化合物 27 を 21 日間経口投与した結果、有意に腫瘍増殖抑制活性を示した。これらの結果から、本研究で見出された GLS1 阻害剤 27 より得られた知見は、今後のグルタミン代謝を標的とした新規抗がん剤研究へ寄与することが期待される。	