

令和3年7月12日	発表者 大山 透
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , <i>64</i> , 8142-8160.	
【Title】 Structure-based design of selective salt-inducible kinase inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main Roberta Tesch, Marcel Rak, Monika Raab, Lena M. Berger, Thales Kronenberger, Andreas C. Joerger, Benedict-Tilman Berger, Ismahan Abdi, Thomas Hanke, Antti Poso, Klaus Strebhardt, Mourad Sanhaji, and Stefan Knapp	
【Abstract】 AMP activated protein kinase (AMPK) サブファミリーである salt-inducible kinases (SIK) は、様々ながんにおいて機能異常を起こしていることが報告されている。その中でも、SIK2 は卵巣がんにおいて過剰発現しており、がんの増殖や転移に関与している。また、卵巣がん細胞株 SKOV3 において既知 KIS pan inhibitor である ARN-3226 は、微小管脱重合阻害剤である Paclitaxel との併用で細胞毒性が増強することが報告された。しかし、既知 SIK2 阻害剤はいずれもキノームに対する選択性が乏しく、数多くのオフターゲット活性を示すことから、SIK2 への選択性が高い阻害剤が求められている。 本論文では、既知 p21-activated kinase (PAK) 阻害剤である G-5555 が SIK2 を阻害することに着目し、G-5555 をリード化合物として選択性の高い SIK2 阻害剤の創製を検討した。はじめに、G-5555 の主要なオフターゲットである MST3 との共結晶 X 線構造解析および SIK2 ホモロジーモデルとの docking study から、結合ポケット周辺のアミノ酸残基を解析した。その結果、G-5555 のピリジン環周辺において複数の相違点が見られたため、ピリジン環上置換基の検討による選択性の変化に期待して誘導体を設計、合成した。G-5555 のピリジン環上 6-Me 基除去体 (8) は、SIK2 および MST3 阻害活性が減弱したことから、6-Me 基が双方の阻害において重要であることが推測された。一方で、3-F 体 (10) は SIK2 阻害活性が向上し選択性が改善された。このことから、SIK2 阻害活性においては、ピリジン環上 6-Me 基は 3-F 基に代替可能であることが示された。化合物 10 は、SIK1,2,3 および PAK2/3 の強力な pan inhibitor であるが、これまでに報告された SIK2 阻害剤の中で最も優れた選択性を示した。最後に、Paclitaxel との併用による卵巣がん細胞株 SKOV3 への細胞毒性を評価した。その結果、化合物 10 単剤の高用量 (5 μ M) の処理では弱い細胞毒性を示す一方で、Paclitaxel との併用では Paclitaxel 単剤と比較して有意にアポトーシスを誘導し細胞毒性を示した。 本研究により見いだされた高選択的 SIK2 阻害剤 (10) は、SIK2 のさらなる分子機能解明のための化学プローブや、Paclitaxel 耐性卵巣がんにおける新規治療薬としての応用が期待される。	