

令和4年10月15日	発表者 相田恵理香
【Journal】 J. Med. Chem. <b>2021</b> , 64, 5082–5098.	
【Title】 Discovery of 5-(3-Chlorophenylamino) benzo[c] [2,6] naphthyridine Derivatives as Highly Selective CK2 Inhibitors with Potent Cancer Cell Stemness Inhibition	
【Affiliation & Authors】 Jiangsu Province Hi-Tech Key Laboratory for Biomedical Research and Pharmaceutical Research Center and School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, China Yuanjiang Wang, Zhaodan Lv, Feihong Chen, Xing Wang, and Shaohua Gou	
【Abstract】 セリン・スレオニンプロテインキナーゼである casein kinase 2 (CK2) は、様々な生命現象に関わっている。乳がんや大腸がんなどのがん細胞はCK2に依存しており、遺伝子発現や細胞周期、アポトーシスの調節、細胞増殖等に関与している。そのため本研究では、治験中のCK2阻害剤であるCX-4945をリード化合物として、高選択的CK2阻害剤の開発を試みた。 CX-4945のカルボキシ基を変換した誘導体24種 ( <b>1a~2g</b> ) をヴィルスマイヤーハック反応やHATUを用いた縮合により合成した。各誘導体のCK2の阻害活性を評価したところ、5-(3-chlorophenylamino)benzo[c][2,6]naphthyridine ( <b>1c</b> ) が強力なCK2阻害活性 (IC <sub>50</sub> = 0.66 nM) を示した。HCT116細胞などのCK2過剰発現がん細胞株を用いた抗増殖阻害活性評価においても同様に、 <b>1c</b> は強力なCK2阻害活性を示した。CK2の触媒サブユニットであるCK2 $\alpha$ は、がん幹細胞(CSC)の維持に関与しているタンパク質である。そこで、 <b>1c</b> のがん幹細胞への影響を評価した。CSCの特徴的な酵素であるアルデヒド脱水素酵素1-A1(ALDH1A1)のCSCにおける活性強度への影響とmRNA転写レベルを評価した。その結果、 <b>1c</b> はALDH1A1のmRNA転写レベルを強力に阻害した。また、 <b>1c</b> で処理したがん幹細胞の遺伝子OCT4, SOX2, Nanogの転写レベルを測定したところ、全ての遺伝子で転写が抑制されていた。続いて、HCT116細胞を用いてフローサイトメトリーによる評価の結果、 <b>1c</b> 処理によりアポトーシスが誘導されていたことと、G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> 期に細胞周期が停止したことが明らかとなった。加えて <b>1c</b> の薬物動態を評価した結果、良好な挙動を示した。 <i>In vivo</i> における <b>1c</b> の抗腫瘍活性も評価した結果、CX-4945の阻害率の3.9倍の59%阻害し、顕著な細胞毒性は見られなかった。 CX-4945をリード化合物として、高選択的CK2阻害剤5-(3-chlorophenylamino)benzo[c][2,6]naphthyridineを得た。本化合物は優れた抗腫瘍活性、薬物動態を示し、腫瘍内CK2やCSCを標的とした新規抗がん剤として期待される。	