

令和4年2月3日	発表者 岩崎 修太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , <i>64</i> , 17413-17435	
【Title】 Discovery of Potent and Novel Dual PARP/BRD4 Inhibitors for Efficient Treatment of Pancreatic Cancer	
【Affiliation & Authors】 State Key Laboratory of Natural Medicines and Jiangsu Key Laboratory of Drug Design and Optimization, China Pharmaceutical University Jiangsu Key Laboratory of Drug Design and Optimization, Department of Medicinal Chemistry Shu-Ping Wang*, Yu Li, Shi-Hui Huang, Shi-Qi Wu, Ling-Li Gao, Qin Sun, Qian-Wen Lin, Lei Huang, Liu-Qiong Meng, Yi Zou, Qi-Hua Zhu*, and Yun-Gen Xu	
【Abstract】 すい臓がんは、患者の5年生存率が10%未満であり、未だ有効な治療薬が少ない疾患の1つである。近年、すい臓がんの新たな治療薬として、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2 阻害剤 olaparib が承認された。Olaparib は、DNA 二本鎖切断 (DBS) における相同組み換え修復 (HR) に関与する、breast cancer susceptibility gene (BRCA) 1/2 の変異がんに対して有効であり、PARP 阻害による塩基除去修復の阻害により、がん細胞の合成致死を誘導する。しかし olaparib は、HR 機能の回復などによる薬剤耐性が問題となっている。Bromodomain-containing protein 4 (BRD4) は、腫瘍形成に関連する遺伝子の転写を促進することが知られており、すい臓がんを含む多くのがんで治療標的として注目されている。 筆者らは olaparib と既知 BRD4 阻害剤 JQ-1 を同時に投与することで、すい臓がん細胞の増殖を有意に抑制することを見出した。Dual 阻害剤は、マルチターゲットによる薬剤耐性の低減が注目されていることから、筆者らは PARP1/2 と BRD4 の dual 阻害剤の開発を検討した。既知 PARP1/2 阻害剤 veliparib と既知 BRD4 阻害剤 BI2536 のそれぞれのファーマコフォアを融合することで III-1 を見出した。III-1 は、ヒト膵がん細胞株 SW1990 において、PARP1 と BRD4 を中程度に阻害した。III-1 をリード化合物とし、構造活性相関の解析によりより強力で選択的な dual 阻害剤 III-16 を見出した。SW1990 xenograft マウスにおいて、III-16 を 45 mg/kg の容量で経口投与したところ、有意な抗腫瘍活性を示した。また III-16 を用いて、すい臓がんにおける抗腫瘍増殖活性の機構解明を検討した。SW1990 細胞株を用いて、III-16 投与後の RNA シークエンス解析により、21 の遺伝子の発現を見出した。これらの遺伝子は細胞周期の停止、DNA 損傷修復の阻害およびオートファジー関連細胞死への関与が知られており、抗腫瘍増殖活性が示唆された。 本研究により見出された dual PARP/BRD4 阻害剤 III-16 は、BRCA 遺伝子変異を有するすい臓がんにおいて新たな治療戦略を提供した。	