

多標的キナーゼ阻害剤 Liphagal 及び類縁体siphonodictyal B

P38のリン酸化 and/or ROS産生増大により
がん細胞のアポトーシスを誘導する

概要

分子標的治療剤の開発が進められているが、がん治療に当たっては複数の標的分子を有することが薬剤としての効果に寄与することがある。発明者らはリファガール及びその類縁体であるsiphonodictyal BがPI3Kに加え複数のキナーゼ活性を阻害することを見出した。

本発明の阻害剤は、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1の各キナーゼ阻害剤として用い得る。

ヒト大腸がん細胞を用いた検討から、siphonodictyal Bは細胞内活性酸素種の増加に続くP38 MAPK 経路の活性化によりアポトーシス促進蛋白の発現を誘導し、アポトーシスに導くことが明らかとなった。

また、ヒト大腸がん細胞株腫瘍移植マウスモデルを用いた抗腫瘍効果の検討では、siphonodictyal Bは抗腫瘍効果を示した。

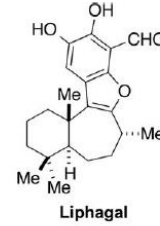
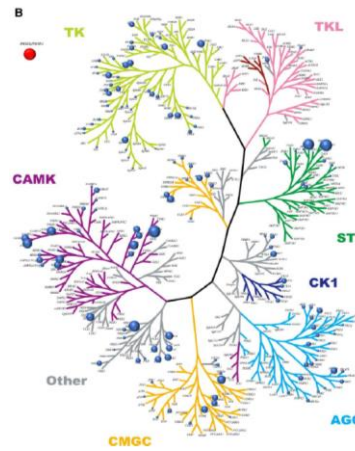
関連文献

[1] Cancer Medicine 8. 85662-85672(2019)

知的財産データ

知財関連番号 : WO2018/203564 (JP, EP, US)
発明者 : 西條 憲、石岡 千加史、加藤 正、成田 紘一
整理番号 : T16-138

PI3Kに加え、複数種のキナーゼ阻害活性が明らかに



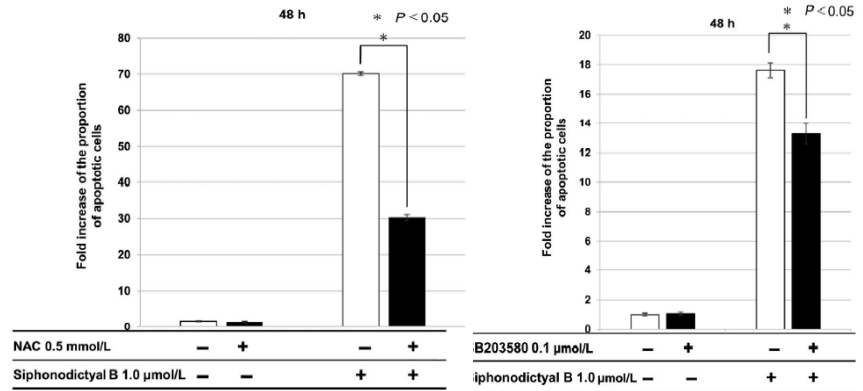
MW 356.46



MW 358.47

313種のキナーゼ阻害活性を評価したところ複数のキナーゼがヒットした。特に、
* サイクリン依存キナーゼ CDK4,6,7
* セリン/チロシンプロテインキナーゼ PIM-2
に対し強い阻害活性を示した。

ヒト大腸がん細胞(HCT116)でのアポトーシス誘導



P38リン酸化によりアポトーシスを誘導する

ROS産生増大によりアポトーシスを誘導する

お問い合わせ