

【目的】 プロテインキナーゼ C (PKC) は、細胞の増殖、分化、アポトーシス等において、情報伝達の中枢を担っているリン酸化酵素である。天然の PKC 活性化剤は、特定のがん細胞株の増殖を抑制するが、同時に発がん促進性や炎症性といった副作用を示すことから医薬品として用いることは困難であった。一方、本研究グループが開発したデブromoaplysiatoxin (DAT) の単純化アナログ・10-methyl-aplog-1 (**1**) はこれらの副作用を示さない PKC 活性化剤であり、新しいタイプの抗がん剤シードとして期待されている。本研究では、**1** の合成段階数の短縮とがん細胞増殖抑制活性の更なる改善を目的として、新規誘導体の合成と各種生物活性評価を行った。

【方法】 化合物 **1** の 3 位アセタール型アナログ (**2**) は、*m*-ヒドロキシ桂皮酸から収束的な経路で合成した。次に、**1** の *m*-ヒドロキシフェニル基を、フェニル基あるいはシクロヘキシル基に還元した。これらのアナログの PKC アイソザイムに対する結合能、各種がん細胞に対する増殖抑制活性、ならびに副作用である発がん促進活性と炎症作用を調べた。各種がん細胞増殖抑制活性の評価は、新学術領域研究・分子プロファイリング支援班に依頼した。

【結果】 まず、合成段階数の短縮を目的として **1** の 4 位の炭素原子を酸素原子に置き換えた **2** を設計した。スピロ環およびマクロラクトン環の同時形成反応を適用することによって、**2** を最長直線工程数 18 段階で合成することに成功した。しかしながら、熱力学的により安定な 3 位のエピマー (**16**) が優先して生成したことから、収率の改善には至らなかった。また、**2** の PKC 結合能およびがん細胞増殖抑制活性は、**1** と比べて 1 オーダー程度低かったことから、4 位周辺の疎水性が活性発現に重要であることが判明した。一方で、**2** と **16** は異なる PKC アイソザイム選択性を示したことから、アイソザイム選択的な誘導体を開発するうえで 3 位周辺の構造修飾が有効であることが示唆された。

次に、**1** の *m*-ヒドロキシフェニル基をフェニル基またはシクロヘキシル基に変換した **17** および **18** を合成した。化合物 **17** は、**1** と同程度の強さで PKC δ C1B ドメイン (δ -C1B) に結合したが、**18** は 1 オーダー近く結合能が低下した。ドッキングシミュレーションによって各誘導体と δ -C1B の結合様式を解析したところ、**1** および **17** のフェノール性水酸基およびフェニル基は δ -C1B の Met-239、Pro-241 との間に水素結合または CH/ π 相互作用を形成することが示唆された。化合物 **18** のシクロヘキシル基はこれらの相互作用を形成できないため結合能が低下したと予想される。また、**17** は **1** と同様にマウス背部皮膚において発がん促進性を示さなかったのに対し、**18** は炎症性と弱い発がん促進性を示した。以上より、**1** の *m*-ヒドロキシフェニル基は δ -C1B との結合を強めるとともに、副作用の抑制に関与していることが判明した。今後、側鎖の長さや芳香環の電子密度を調整し、C1 ドメインとの結合を強化すれば、優れた抗がん剤シードを提示できると考えられる。

Debromoaplysiatoxin (DAT) とその単純化アナログの構造

