

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	Mostafa Mohamed Mostafa Elbadawi
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 ①・② 項該当		
論文題目			
<p>Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Quinoline Based Small Molecules as Anticancer Agents Targeting Topoisomerase I (トポイソメラーゼ I 阻害薬を目指したキノリン誘導体の設計、合成、生物活性)</p>			
論文審査担当者			
主 査 教 授 安倍 学 (学術・社会連携室) 審査委員 教 授 灰野 岳晴 審査委員 教 授 吉田 拓人			
〔論文審査の要旨〕			
<p>がんは、毎年何百万人もの人々の生命を脅かす大きな健康上の障害と考えられている。2020 年には、新たに 1,930 万人のがん患者が診断され、1,000 万人のがん患者が亡くなりました。一般的に、がんの罹患率と死亡率は世界中で急速に増加しており、21 世紀にはがんが主要な死因になると予想されている。そのため、がん細胞の成長に不可欠な様々な化学療法ターゲットに対する阻害剤として、多様な化合物を合成・評価することで、抗がん剤の開発が進められている。Mostafa Mohamed Mostafa Elbadawi 氏は、キノリン骨格を用いる抗がん剤の開発を目指した。</p> <p>キノリンは、創薬において最も重要なモチーフの一つと考えられており、抗がん剤の開発においても重要な役割を果たしてきた。これまでに、一連のキノリン誘導体のがん治療のために開発されてきた。興味深いことに、様々なキノリン化合物は、上皮成長因子受容体 (EGFR) やトポイソメラーゼ I など、がん細胞の増殖に不可欠な酵素を阻害することで、抗がん作用を発揮することが知られている。</p> <p>トポイソメラーゼ I (TOP1) は核内に広く存在する酵素で、転写や複製などの細胞内の重要な現象に関与している。癌細胞では、TOP1 が過剰に発現していることが明らかになっており、TOP1 は、がん治療の有効なターゲットとして浮上している。さらに、TOP1 の毒物 (トポテカンとイリノテカン) の癌治療への利用は、代謝の不安定さ、水への溶解性の低さ、臨床抵抗性などのいくつかの問題のために妨げられている。</p> <p>本研究では、フラグメントベースのドラッグデザインを採用し、TOP1 酵素を標的とした抗がん剤として、2 つの新規 4-アルコキシ-2-アリアルキノリンシリーズを位置選択的に合成した。化合物の抗がん作用は、9 つのがん種を含む 59 のがん細胞株に対して評価した。</p>			

興味深いことに、4-propoxy-2-phenyl analogs は、サブマイクロモルおよびマイクロモル濃度で強力な抗がん作用を示した。さらに、2つのモルホリノプロポキシ-2-フェニル誘導体は、TOP1 切断複合体を適度に安定化させ、初めての4-アルコキシ-2-アリールキノリン系TOP1 毒薬として、さらなる最適化のためのリード化合物として使用することができることが明らかになった。さらに、この2つのモルホリノプロポキシ-2-フェニル誘導体は、有望な薬物動態学および薬剤学的特性を有すると予測された。

抗がん剤としてのキノリン類の開発を目指して、これまでに報告されているTOP1 ポイズンの構造を改良し、4-propoxy-2-arylquinolines と 4-propoxy-2,6-diarylquinolines の6つの新規シリーズを設計・合成された。ほとんどの化合物は強力な抗がん作用があるにもかかわらず、TOP1 ポイズン活性を示さないか、弱いものであった。文献調査に基づいて、抗がん作用のもっともらしいメカニズムを検出するために、9つのキナーゼに対して化合物を評価した。その結果、EGFR/FAK（フォーカル・アドヒージョン・キナーゼ）に対して強力な阻害作用を示す化合物が見つかった。これらの化合物とEGFR/FAKの活性部位との結合は、分子ドッキングによって評価されており、また、強力な化合物とEGFR/FAKとの複合体の安定性は、分子動力学シミュレーションによって調べられた。その結果、本研究では、EGFR/FAK 二重阻害剤として初めてキノリン系化合物が発見された。

さらに、11-アミノプロポキシベンゾフロ[3,2-b]キノリン類と11-アミノベンゾフロ[3,2-b]キノリン類の2つの新規シリーズが設計・合成された。これらのキノリン類とベンゾフラン類を融合したハイブリッド化合物を得るために、Mostafa氏はTOP1 ポイズンのリングフュージョン戦略とバイオイソステリズム戦略を適用し、リード化合物の抗がん作用とTOP1 ポイズン作用の向上を目指した。合成した化合物について、抗がん作用、TOP1 阻害作用、チロシル-DNA ホスホジエステラーゼ1および2（TDP1,2）阻害作用が調べられた。いくつかの化合物は良好な抗がん作用を示したが、有意なTOP1 阻害作用を有する化合物はなかった。驚くべきことに、3,7-ジクロロ-11-(4-ヒドロキシピペリジノプロポキシ)誘導体は、TDP1 を選択的に阻害する初めてのベンゾフロキノリンとして発見され、TOP1 ポイズンのようないくつかのDNAを標的とする抗がん剤の抗がん作用を高めるために使用することができる事がわかった。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。

公表論文

Discovery of 4-alkoxy-2-aryl-6,7-dimethoxyquinolines as a new class of topoisomerase I inhibitors endowed with potent in vitro anticancer activity

Mostafa M. Elbadawi; Wagdy M. Eldehna; Wenjie Wang; Keli K. Agama; Yves Pommier; Manabu Abe

European Journal of Medicinal Chemistry 215 (2021) 1132612