NASA 型 HDM2-p53 タンパク質間相互作用不可逆阻害剤（３）：p53 の活性化および細胞毒性評価

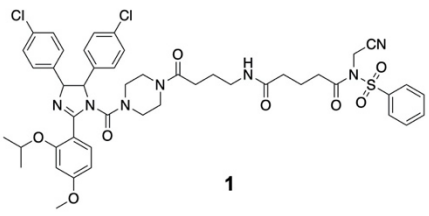
（京大院工[1]・リーズ大学[2]）○浜地 格[1]・田村 朋則[1]・河野 正晴[1]・上田 毅[1]・塩野 恵也[1]・Fruzsina Hobor[2]・Andrew Wilson[2]

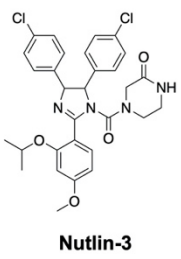
NASA-type irreversible inhibitor for HDM2-p53 protein-protein interaction (3): Evaluation of p53 activation and cell toxicity ([1]*Graduate School of Engineering, Kyoto University*, [2]*School of Chemistry, University of Leeds*) ○Itaru Hamachi,[1] Tomonori Tamura,[1] Masaharu Kawano,[1] Tsuyoshi Ueda,[1] Keiya Shiono,[1] Fruzsina Hobor,[2] Andrew Wilson[2]

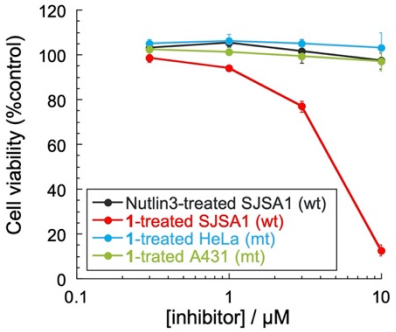
We investigated whether the optimal HDM2 irreversible inhibitor **1** could activate the p53 pathway. After repeated treatment of SJSA1 cells expressing wild-type p53 with **1** or Nutlin-3 for a short time, the expression levels of p53, p21 and HDM2 were analyzed by western blotting. The results showed that **1** more persistently induced the activation of p53 pathway than the reversible inhibitor Nutlin-3. We also evaluated the cytotoxicity of **1** for several types of cells bearing wild-type or mutant p53, which revealed that **1** exhibits stronger p53 pathway-dependent cytotoxicity than the conventional reversible inhibitors.

Keywords : Irreversible inhibitor, N-acyl-N-alkyl sulfonamide (NASA), Covalent inhibitor

前２演題の検討によって最適化した HDM2 不可逆阻害剤 **1** が、実際に p53 経路を活性化できるか検討した。具体的には、天然型 p53 を発現する SJSA1 細胞に対して **1** または可逆阻害剤 Nutlin-3 を短時間処置し培地を交換する操作を繰り返した後、HDM2 阻害による p53 の細胞内発現量増加と、p53 によって誘導される p21 と HDM2 の発現量をウエスタンブロッティングによって解析した。その結果、Nutlin-3 よりも **1** のほうがより持続的な p53 経路活性化を誘起することが明らかとなった。次に、同様の処置後の細胞生存率を調べた結果、**1** は Nutlin-3 よりも強い細胞増殖阻害活性を示すことがわかった。一方、この **1** による細胞毒性は変異不活性型 p53 を発現する HeLa 細胞や A431 細胞では見られなかった。以上の結果から、今回新たに開発した NASA 型 HDM2 不可逆阻害剤 **1** は従来の可逆的阻害剤よりも強く p53 経路依存的な細胞毒性を示すことが明らかとなった。







© The Chemical Society of Japan