

## ナトリウムプロトン交換輸送体5 (NHE5) と癌

NHE5は近年、大腸腺癌などの消化器系がんの細胞膜で正常細胞よりも高発現し、高発現群において生存率が低下することが報告されているため、抗がん剤のターゲットとして我々は注目した(Fig.1)。

## NHE5 選択的阻害活性の重要性

NHEアイソフォームの中でもNHE1は哺乳動物のすべての細胞に普遍的に発現している。そこで、NHE1への阻害を抑えたNHE5選択的阻害剤に副作用の少ない抗がん剤の可能性を見出した。

## NHE5 選択的阻害剤 UTX-143 の創製

NHEアイソフォーム非選択的阻害剤Amilorideをリード化合物とし、構造活性相関的手法を用いて22種類の誘導体(Compound 3-24)を有機合成した。NHE5高発現細胞とNHE1高発現細胞に対する各誘導体の阻害活性を評価すると、最も強いNHE5選択的阻害活性を示したUTX-143の創製に成功した(Table.1)。さらに、UTX-143は正常細胞に対しては殺細胞効果を示さず、NHE5発現がん細胞に対してのみ殺細胞効果を示したことから、NHE5選択的阻害活性は薬剤のがん特異性に寄与することを示した。(Table.2)

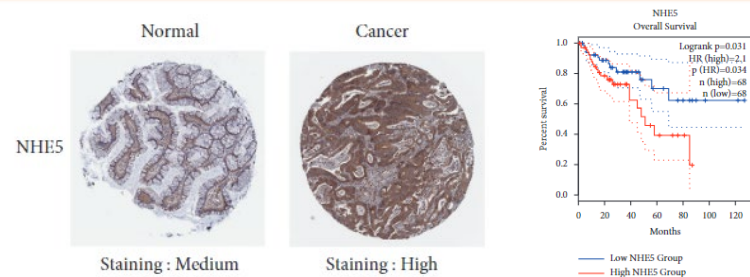
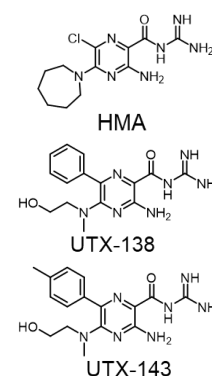


Fig. 1

Zhou X. *et al.*, *J. Oncol.* 2021

Compound	R	IC <sub>50</sub> NHE5 (μM)	IC <sub>50</sub> NHE1 (μM)	NHE5 selectivity
Amiloride	—	49.5	2.08	0.04
3	H	55.1	>500 (2.8%)	>9.07
7 (UTX-138)		15.9	>500 (44%)	>31.4
9		5.58	>100 (41%)	>17.9
15		>100 (19%)	N.T.	N.D.
17 (UTX-143)		3.11	249	80.1
18		43.4	201	4.63
19		30.1	>500 (43%)	>16.6

Table. 1



	IC <sub>50</sub> (μM)		
	HDF	NEF#214	HT-1080
HMA	23.7	13.1	13.8
UTX-138	>100	>100	39.9
UTX-143	>100	>100	15.4

Table. 2