



NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2014
June
特別号

プロテアソーム阻害を介する新規抗がん剤を発見

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部の菊池次郎准教授、分子病態治療研究センター長/幹細胞制御研究部の古川雄祐教授及び生物物理学の柴山修哉教授らは、プロテアソーム阻害を介する新規抗がん剤を発見し、その研究成果が PLoS One (8:e60649, 2013) 誌と J Biol Chem (288:25593-25602, 2013) 誌に相次いで報告されましたので、菊池先生に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. プロテアソーム阻害剤とは？

分子標的薬であるプロテアソーム阻害剤は新しいタイプの抗がん剤として期待されています。プロテアソームは、細胞内で不要になったタンパクを分解する器官であり、その働きを阻害すると異常なタンパクの蓄積が起こり細胞内ストレスが惹起されて細胞死が誘導されます。多くのがん細胞では細胞増殖の亢進や細胞死の抑制に働くタンパクが多量に産生されているため、プロテアソームの働きを阻害すると正常な細胞に比べて容易に細胞死が誘導されます。従って、プロテアソーム阻害剤は副作用が少なくがん細胞に特異的に作用する抗がん剤として高い治療効果が期待されています。実際にプロテアソーム阻害剤として最初に認可を受けたボルテゾミブは、血液がんである多発性骨髄腫に対する高い治療効果が示されています。

Q2. 開発のきっかけは？

ボルテゾミブは高い治療効果を示しましたが、本剤が非経口薬であるため、頻回の通院が必要なことや最近になって耐性患者も報告されるようになってきました。そのため、ボルテゾミブと異なる作用機序を有する新規プロテアソーム阻害剤経口薬の開発が重要な研究課題となっていました。

Q3. どのような実験結果が得られたのですか？

興和株式会社で開発された低分子化合物であるホモペラジン化合物 (図1) に、プロテアソーム活性の阻害を介した抗腫瘍効果を見いだしました。その作用機序解明の結果、ボルテゾミブが、プロテアソームにおける β 1 カスパーゼ様、 β 2 トリプシン様、 β 5 キモトリプシン様の3種類のタンパク質分解酵素のうちキモトリプシン様活性阻害を介するのと異なり、ホモペラジン化合物は3種類の活性全てを阻害することを明らかにしました。また、結晶構造解析の結果から、ホモペラジン化合物がプロテアソームの3つの酵素の活性中心それぞれに直接結合することにより活性を阻害していることを明らかにしました (図2)。続いて、骨髄腫細胞株とマウスを用いた非臨床試験により、顕著な腫瘍増殖抑制効果を有すること、重篤な副作用も見られないこと、ボルテゾミブ耐性の克服にも有効なこと等を明らかにしました。

