

リレー・フォー・ライフ プロジェクト未来：平成 25 年度
「オートファジー細胞死を標的とした新規抗癌剤の開発」研究報告書

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学分野

清水重臣

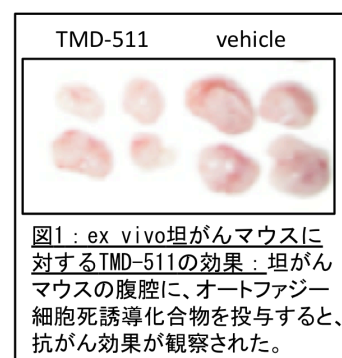
【緒言】

現在臨床で用いられている多くの抗がん剤は、がん細胞にアポトーシスを誘導する事でその効果を発揮している。特に、アルキル化剤やトポイソメラーゼ II 阻害剤などの DNA 傷害を誘導する薬剤は、がん細胞に p53 依存的なアポトーシスを実行することで、その抗がん剤としての役割を果たしている。ところが、約半数のがんでは p53 に点突然変異が入っており、これらのがんでは、DNA 傷害誘導性抗がん剤に対する感受性が低下している。このようながんに対しては、p53 依存的アポトーシスに頼らない、新たな細胞死経路を介した抗がん剤の開発が期待される。私たちは、細胞死の様式にはアポトーシスの他にオートファジー細胞死が存在する事 (Nature Cell Biol. 2004) を世界に先駆けて発見しており、p53 依存的アポトーシスに対して耐性を示す癌に対して、オートファジー細胞死を積極的に誘導させることにより癌細胞を死滅させることができると考えた。

【方法と結果】

1、抗がん剤最適化：これまでに同定した「オートファジー細胞死を介して抗がん活性を発揮する低分子化合物（ベンゾチオフェン化合物）」の類似化合物を合成し、p53 欠損がんマウスに対する抗がん効果を検討した。この過程を数回繰り返して、構造活性相関情報を得ることによって、約 500 倍の活性を有する新規化合物 TMD-511 の開発に成功した (PCT 国際出願済み)。

この TMD-511 は、マウスにおいて特段の副作用を生じなかった。また、TMD-511 の ¹¹C-標識 PET プローブを作製して坦がんマウスの腹腔に投与したところ、大腿部に植えたがん組織に効率よく取り込まれ、代謝されることなく、がん組織内



に維持されることが明らかとなった（図2；理研・ライフサイエンス技術基盤研究センター・渡邊恭良センター長との共同研究）。これらの事実より、TMD-511は、新規抗がん剤として有望な化合物であると考えた。

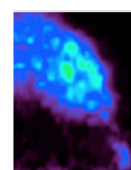


表 TMD-511の腫瘍内濃度		
時間	Plasma (ng/ml)	Tumor (ng/g)
2	9	5618
6	33	2770
24	4	124

図2: TMD-511のがん組織送達性
TMD-511のPETプローブは、マウスの大脳に移植したがんを認識している(左)。実際に、腫瘍組織内の濃度も高値を示した(右表)。

2、標的分子同定：光親和性標識法を用いて、上記のベンゾチオフェン化合物に結合する分子の探索を行なったところ、新規オートファジー細胞死実行分子 APD-1 (AutoPhagic cell Death factor-1)の同定に成功した。APD-1を細胞に過剰発現すると細胞死が誘導されることから、細胞死実行分子の一つと考えられる。

興味深いことに、この APD-1 分子は、移植した p53 欠損がんが小さいときは 68kD の大きさに検出される

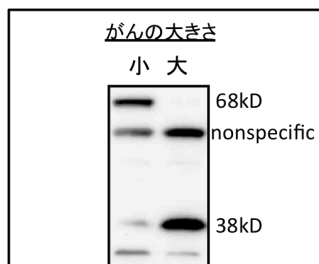


図3: APD-1の翻訳後修飾
APD-1分子はがんの進展に伴って、翻訳後修飾を受ける。

が、がんが増大すると 38kD の大きさに検出されるようになる（図3）。即ち、この分子は、がんの進行の分子マーカーとなる可能性がある。

また、38kD の APD-1 分子を持つがんでは TMD-511 の効果が弱く、68kD の APD-1 分子を持つがんでは顕著な抗がん効果が観察された（図4）。即ち、APD-1 分子の western blot を行うことにより、TMD-511 が有効に作用するか否かを判定でき、コンパニオン診断として有用である可能性が強く示された。

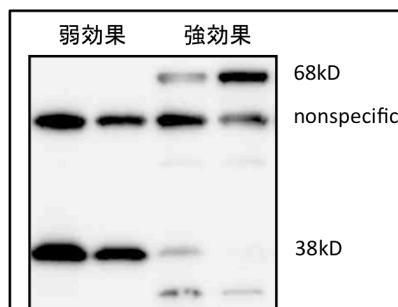


図4: APD-1の修飾とTMD-511有効性との相関: APD-1分子が小さいサイズのがんではTMD-511の効果は弱く(左)、フルサイズのがんでは効果が顕著であった(右)。

【まとめ】

抗がん剤候補化合物に関しては、順調に最適化作業が進んでいる。また、標的分子の同定も終了し、薬剤の有効性診断に応用できる可能性が高まっている。これらの情報をもとに、有効に作用するがんの種類の特異性、有効性の事前診断法の開発が期待できる。現在、これらの成果をまとめて、英文原著論文を執筆中である。