

リレー・フォー・ライフ プロジェクト未来：平成 24 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

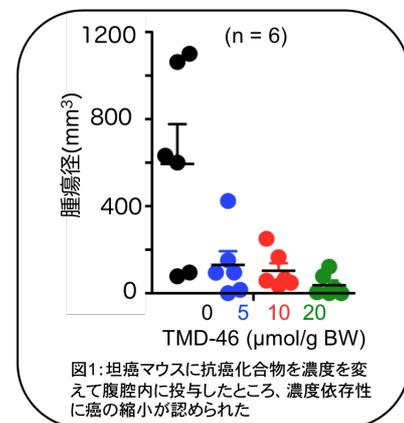
【緒言】

現在臨床で用いられている抗癌剤は、癌細胞にアポトーシスを誘導する事でその抗癌効果を発揮している。しかしながら、アポトーシスに耐性を示す癌も少なくなく、新たなコンセプトに基づく革新的な抗癌剤の開発が期待されている。申請者は、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、アポトーシス耐性の癌に対して、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。また、申請者はこれまでに、オートファジー細胞死を実行する分子機構の一端を明らかにしており (Nature 2009)、これらの知見を基にオートファジー細胞死を標的とした抗癌剤の開発を目的として研究を行った。

【方法と結果】

1、抗癌剤最適化：これまでに、オートファジー細胞死を介して抗癌活性を発揮する低分子化合物を4種類同定していた。これらのうち、最も活性の強い1種類（ベンゾチオフェン化合物）に関して、30種類の類似化合物を合成し、そのオートファジー細胞死誘導活性と抗癌活性を検討した。

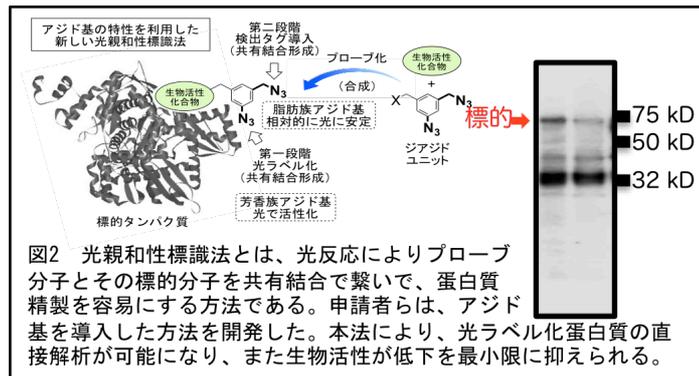
その結果、オートファジー細胞死誘導活性と抗癌活性は概ね相関しており、抗癌活性がオートファジー細胞死によって発揮されている事が示された。また、これらの解析により、本研究目的の達成に必要な側鎖の同定を行なうことができた。最も活性の高い化合物 TMD-46 は、化合物



(5  $\mu\text{mol/g BW}$ )を腹腔内に投与する事により、顕著な抗癌作用を示した(図1)。

2、標的分子同定：我々は、図2に示す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。即ち、低分子化合物にアジド基を導入し、UV 光の照射によって、化合物と標的蛋白質を共有結合させる。その後、検出用のタグを介して目的の蛋白質を免疫沈降する方法である。

この方法により、図2に示す約 75 kD の標的蛋白質候補を同定することに成功した。現在、この分子をマスペクトルによって同定しているところである。



3、治療適応の決定：現在、種々の株化癌細胞に、上記化合物を添加し、シャーレの中でオートファジー細胞死誘導活性を測定している。その結果、乳がん細胞で、特に有効性が高い可能性が示されている。

### 【まとめ】

抗癌剤候補化合物に関しては、順調に開発が進んでおり、さらに構造活性相関をもとに最適化作業を行う。また、標的分子の同定も概ね終了していることから、この情報をもとに、より強力な抗癌剤の開発を進める予定である。

さらに、培養癌細胞株をヌードマウスに移植し、本抗癌剤が有効に作用する癌腫を特定する予定である。

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。