

リレー・フォー・ライフ プロジェクト未来：平成 26 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。これまでに、約 2 万化合物のスクリーニングを行い、オートファジー細胞死を介した抗がん剤候補化合物としてベンゾチオフェン化合物 (#9) を取得した。さらに、これを構造展開し、より高活性の新規化合物として TMD-511、TMD-512 の開発に成功した。平成 26 年度には、これをさらに発展させ以下の研究を行った。

**【方法と結果】**

①ヒトがん細胞に対する最適化

TMD-512 に関して、ヒトがん細胞での有効性を検討した。即ち、ヌードマウスにヒト乳がん細胞株 MCF7、MDA-MB-231 を移植し、その後、TMD-512 または DMSO を投与して、腫瘍の大きさを経時的に測定した。その結果、MCF7 においては、TMD-512 による明確な抗腫瘍効果が観察された。一方、MDA-MB-231 に関しては、その効果は見られなかった (図 1)。即ち、TMD-512 は、ヒトがん細胞の *ex vivo*

坦がんマウスにおいても有効であるが、がん細胞の種類によって有効性が異なることが判明した。

さらに、ヒトがん細胞での最適化を進める為

に、TMD-511、TMD-512 とその類縁体に関して、約 270 種類のヒトがん細胞株に投与し殺細胞効果を検討した。その結果、ヒトがんに対しては、TMD-511やTMD-512よりも、オリジナルのヒット化合物 (#9) の方が有効性が高かった。また、新たに合成したTMD-593 (TMD-511 の誘導体)も、化合物#9 と同等の効果であった (図 2)。

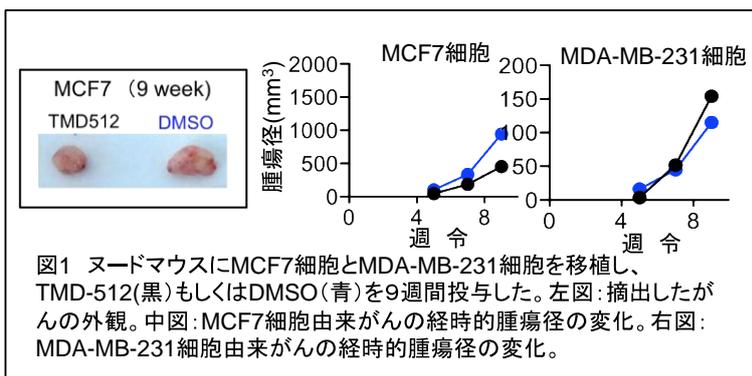


図1 ノードマウスにMCF7細胞とMDA-MB-231細胞を移植し、TMD-512(黒)もしくはDMSO(青)を9週間投与した。左図: 摘出したがんの外観。中図: MCF7細胞由来がんの経時的腫瘍径の変化。右図: MDA-MB-231細胞由来がんの経時的腫瘍径の変化。

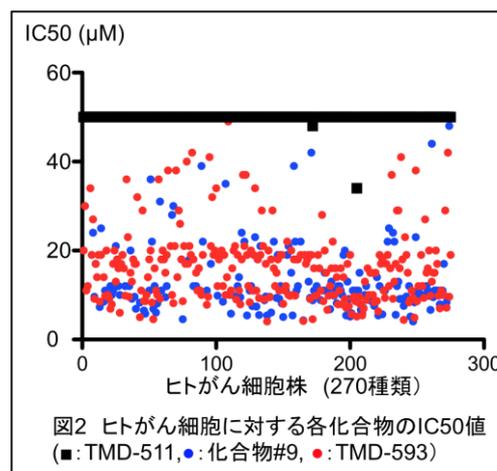


図2 ヒトがん細胞に対する各化合物のIC50値 (■: TMD-511, ●: 化合物#9, ●: TMD-593)

## ②有効に作用するヒトがんの種類 の 同定

TMD-511、TMD-512、化合物#9、TMD-593を含む類縁体計5種類の化合物を、約270種類のヒトがん細胞株に投与し殺細胞効果を検討した。その結果、いずれの化合物も有効に作用するがん細胞種は概ね共通であった。皮膚がん細胞では全例に有効性が認められた他、血液がん(MOLT-3, MOLT-4)や消化器がん(胃がん、肝臓がん、膵臓がん(Capan-2, PANC-1))では有効性を示すがんが多かった。一方で、神経由来のがん、肺がんなどでは、有効性を示すがん細胞は少なかった (図 3)。

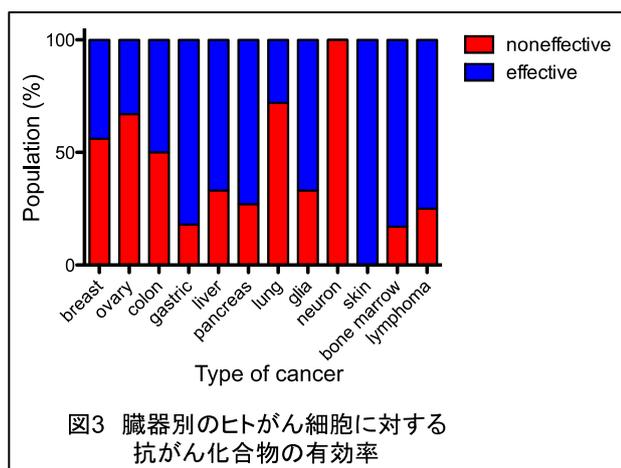
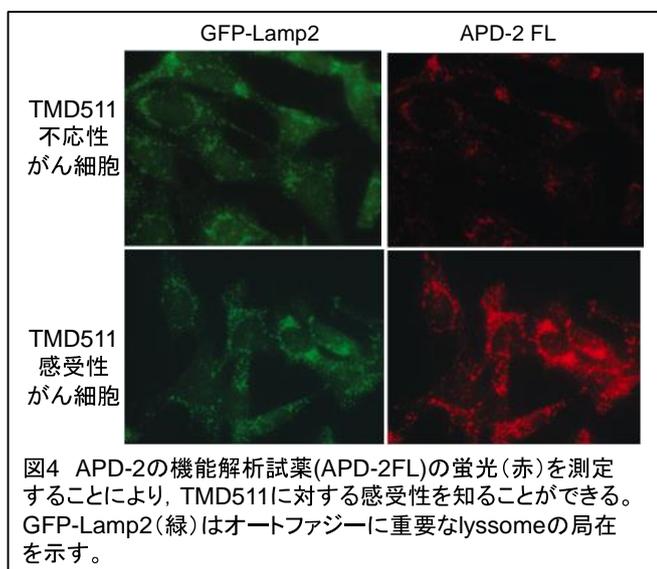


図3 臓器別のヒトがん細胞に対する抗がん化合物の有効率

## ②有効に作用するがんの見分け方

TMD-511及び類縁化合物の標的分子として、これまでAPD-1分子を同定していたが、新たな標的分子としてAPD-2分子を同定した。また、蛍光イメージングによってAPD-2分子の機能を定量できることを見いだした。実際にAPD-1分子が同程度に発現しているがん細胞においては、APD-2分子の機能によって、TMD-511及び類縁化合物による細胞死誘導を判定できた。即ち、APD-2分子の機能が低いがん細胞は、TMD-511及び類縁化合物に対して不応性であり（図4上段）、逆にAPD-2分子の機能が高いがん細胞は、TMD-511及び類縁化合物に対する感受性が高かった（図4下段）。



## 【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。