

解禁時間 (テレビ、ラジオ、WEB) : 平成 25 年 9 月 30 日 (月) 午後 7 時 (日本時間)
(新聞) : 平成 25 年 10 月 1 日 (火) 付 朝刊



平成 25 年 9 月 26 日
公益財団法人 がん研究会

新しいがん分子標的治療薬の開発

1. ポイント

- ①. がん関連遺伝子 TACC3 の新規阻害剤、Spindlactone (SPL) を開発しました。
- ②. SPL は、がん細胞の紡錘体形成を阻害することにより細胞分裂を停止します。
- ③. SPL は、経口投与により生体内のがん細胞を抑制します。
- ④. SPL は、新しい抗腫瘍効果をもつ抗がん剤として期待されます。

2. 研究の概要

八尾良司主任研究員(がん研究会・がん研究所・細胞生物部)は理化学研究所との共同研究により、新たながん関連遺伝子 TACC3 の阻害剤(Spindlactone, SPL)を開発しました。SPL は、がん細胞の細胞分裂を新しい作用機構により停止させることにより抗腫瘍活性をもちます。

細胞分裂の際には、微小管が重合し紡錘体が形成されます。古くから紡錘体は、有効ながん治療標的として知られ、現在でも、様々な微小管阻害剤ががん治療に使われています。しかし、既存の薬剤は、重篤な副作用を引き起こし、さらに、がん細胞が薬剤耐性を獲得しやすいという問題がありました。本研究では、微小管を直接標的とするのではなく、微小管重合を制御する TACC3 を標的とすることにより、それらの問題の克服を試み、新しい作用機構をもつ薬剤、SPL の開発に成功しました。TACC3 は様々ながん細胞で高発現しており、SPL はそれらの細胞分裂を阻害します。また、経口投与が可能で、生体内でもがん細胞の抑制効果を示します。SPL は、既存薬剤の弊害を克服するのみでなく、これまでには効果のなかったがんに対しても有効な、新しい抗がん剤となることが期待されます。

本研究の成果は、文部科学省・次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの一環として得られ、9月30日(米国時間)に米国のがん専門誌 Oncogene 電子版に掲載されます。

3. 研究の背景

がん細胞の紡錘体を標的とする抗がん剤として、パクリタキセルやビンブラスチン等の微小管阻害剤が、様々ながん治療に使われています。しかしこれらの薬剤は微小管に直接結合するため、静止期細胞の微小管機能を阻害し、重篤な末梢神経障害を生じます。またがん細胞は、微小管阻害剤に対して薬剤耐性を獲得しやすいことも知られています。TACC3 は、分裂期に特異的に発現する紡錘体制御因子であり、がん細胞で高発現すること知られていましたが、八尾らのグループは、がんモデルマウスを用いて、TACC3 の遺伝子破壊によりがん組織が退縮することを報告しました(Yao et al., 2012)。これらの結果は、TACC3 が、がん治療の有望な標的分子であることを示していることから、その阻害剤の開発が望まれていました。

Yao, R., Natsume, Y., Saiki, Y., Shioya, H., Takeuchi, K., Yamori, T., Toki, H., Aoki, I., Saga, T., and Noda, T. (2012). Disruption of Tacc3 function leads to in vivo tumor regression. *Oncogene* 31, 135-148.

4. 研究の内容

①. 新規 TACC3 阻害剤 SPL の開発

TACC3 阻害剤の探索のために、理化学研究所で開発されたケミカルアレイを用いたスクリーニングを行い、6800 個の低分子化合物の中から、70 個の TACC3 結合候補化合物を選択しました。次にそれらの化合物の中から、卵巣がん細胞のイメージングにより細胞分裂を阻害する化合物の検索を行い、4 個の化合物を得ました。これらの化合物は、共通の基本骨格にもつ類縁体であったため、合成展開と構造—活性相関試験を行い、低濃度でがん細胞の細胞分裂を阻害する新規 TACC3 阻害剤、SPL、の開発に成功しました。

②. SPL によるがん細胞増殖阻害の分子機構

細胞の分裂期には一対の中心体から微小管が伸長し、染色体と結合することにより二極の紡錘体を形成します。しかし、がん細胞に SPL を作用させ TACC3 の機能を阻害すると、多極紡錘体が生じ、細胞分裂が停止します。紡錘体形成のイメージング実験から、多極紡錘体は、中心体からの微小管の伸張が選択的に阻害されることにより、染色体から伸長する微小管が新たな中心体が形成するために生じることが明らかになりました。この中心体微小管の選択的阻害は、新しいが

ん増殖抑制機構であり、SPL が、これまでの抗がん剤とは異なる機構でがんの増殖を抑制することを示しています。

興味深いことに SPL を高濃度で作用させると、中心体微小管のみでなく、染色体近傍の微小管重合も阻害されます。この異常は、TACC3 の微小管重合に必須の機能をもつ TOGp の阻害によると考えられ、SPL が TACC3 を介して細胞内の複数の場所で、がん細胞の紡錘体形成を阻害することを示しています。

③. SPL の抗腫瘍効果

TACC3 は様々ながんで発現が亢進していることから、その発現量が高い卵巣がん細胞と低い正常細胞で、RNA 干渉法による TACC3 機能の阻害を行なったところ、卵巣がん細胞では細胞分裂停止が生じたのに対し、正常細胞に影響はありませんでした。これらの細胞に SPL を作用させると卵巣がん細胞でのみ細胞分裂が停止しました。これらの結果は、SPL が TACC3 を高発現するがん細胞の増殖を選択的に阻害することを示しており、副作用の少ない抗がん剤として期待されます。

SPL は、経口投与によりその血中濃度が長時間維持されることから、ヒトがん細胞の異所移植マウスモデルに SPL を経口投与すると、がん組織の増殖が顕著に低下していました。SPL 投与により、体重変化など、正常組織では明らかな異常は認めません。これらのことから SPL は、経口投与可能な抗がん剤として期待されます。

5. まとめ

本研究では、がん関連遺伝子 TACC3 の阻害剤 SPL を開発しました。SPL は、中心体微小管の選択的阻害というユニークな作用によりがん細胞の細胞分裂を停止します。また経口投与による抗腫瘍効果を有します。SPL は、既存抗がん剤の問題点を克服するだけでなく、新たな抗がんスペクトラムをもつ可能性がある有望なシーズです。

6. 用語解説

● 紡錘体

細胞分裂期に特有の中心体と染色体を結ぶ微小管からなる構造体。細胞分裂の際、染色体を娘細胞に分配するために必須の機能を果たす。

● 微小管

α/β -チューブリン二量体が重合して構成される管状の構造体。細胞骨格の一つで、モータータンパク質の足場として小胞輸送に関わる。細胞分裂期には、間期に構成された微小管構造が消失し、再構成することにより紡錘体が形成される。

- TACC3

Transforming acidic coiled-coil 3。種を超えて保存される微小管制御因子。ヒトでは多発性骨髄腫で散見される染色体異常領域に存在する遺伝子として発見され、その後様々ながんで発現が亢進していることが報告されている。また近年、FGFR3 と TACC3 との融合遺伝子が、新たながん遺伝子として報告されている。

- ケミカルアレイ

低分子化合物がスポットされているガラス基板。蛍光物質などで標識した標的タンパク質(プローブ)と反応させることで、特定のタンパク質と結合する低分子化合物を効率よく同定することができる。

7. 論文名、著者およびその所属

- 論文名

A small compound targeting TACC3 revealed its spatiotemporally different contributions to the spindle assembly in cancer cells

- ジャーナル名

Oncogene

- 著者

Ryoji Yao^{1*}, Yasumitsu Kondoh², Yasuko Natsume¹, Hitomi Yamanaka¹, Maki Inoue^{1,3}, Hideaki Toki³, Ryukichi Takagi², Takeshi Shimizu², Takao Yamori⁴, Hiroyuki Osada² and Tetsuo Noda^{1,3}

*責任著者

- 著者の所属機関

¹がん研究会・がん研究所・細胞生物部

²理化学研究所・環境資源科学研究センター・ケミカルバイオロジー研究グループ

³理化学研究所・バイオリソースセンター・疾患モデル評価研究開発チーム

⁴がん研究会・化学療法センター・分子薬理部

8. 本研究への支援

本研究は、主に、文部科学省・次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの資金的援助を受けて実施されました。

9. お問い合わせ先

公益財団法人がん研究会　がん研究所　細胞生物部
八尾　良司

TEL 03-3570-0477:　FAX: 03-3570-0475

公益財団法人がん研究会　広報部
本山　有里

TEL 03-3520-0111:　FAX: 03-3520-0141