

がん細胞における栄養飢餓を標的とした 新たながん治療薬候補物質の開発

大野 修 先進工学部 生命化学科 准教授

キーワード: がん、栄養飢餓、シアノバクテリア、カルキピロン

概要

海洋生物由来の化合物には特異な構造に基づく有用な生物活性を持つものが多い。例えば、ホヤから単離されたエクテナサイジン743は卵巣がんの治療薬として、クロイソカイメンから単離されたハリコンドリニンBを基に開発されたエリブリンは乳がんの治療薬としてそれぞれ有効活用されている。このように海洋生物は医薬品としての応用が期待される化合物を供給する。当研究グループでは、海洋生物から新たな機構で働くがん治療薬候補化合物の探索を試みている。

固形がんは一定の大きさ以上に成長するには、血管新生に依存した栄養供給が必要である。しかし、急速に増殖するがん細胞には十分な血管新生が伴わず、新生血管から離れた腫瘍内部は低栄養状態に陥っている。したがって、固形がんに見られる栄養飢餓状態を標的とした抗がん剤の開発が注目されている。本課題では、がん細胞の栄養飢餓状態選択的に細胞死を誘導する薬剤を海洋生物から探索し、沖縄県で採集した海洋シアノバクテリアより単離したカルキピロン(図1A)に上記活性を見出した。カルキピロンは栄養飢餓状態のがん細胞に対し、選択的な細胞死誘導活性を示すことが確認された(図1B)。また、本活性ががん細胞のプログラムされた細胞死であるアポトーシスを誘導して引き起こされることを見出した(図1C)。

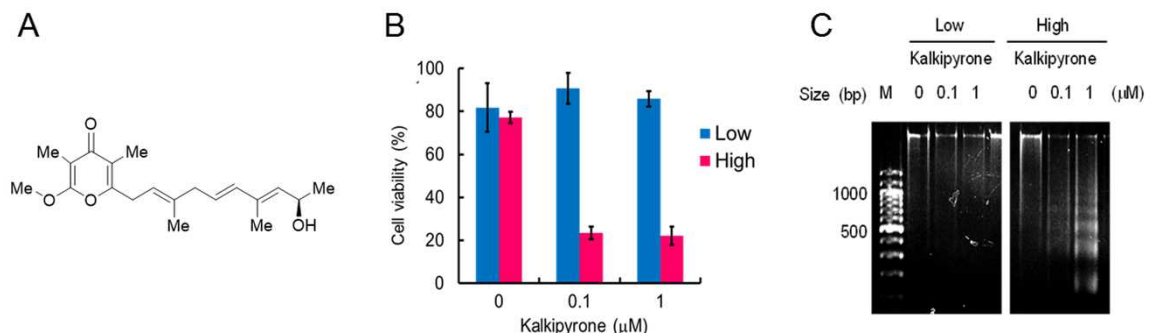


図1. Kalkipyronの構造(A)と、kalkipyronによるヒト子宮頸がん由来HeLa細胞に対する高細胞密度選択的な細胞死(B)及びアポトーシス(C)誘導活性[Low: 低細胞密度条件(栄養過多)、High: 高細胞密度条件(栄養飢餓を模倣)]。

アピールポイント

本課題は当研究グループで独自にがん細胞に対する栄養飢餓状態選択的な細胞死誘導能を見出したカルキピロンの活性評価結果を基に着想した内容である点を特色とする。カルキピロンの活性発現機構と標的分子の解明に取り組むことで、不明な点の多いがん細胞の低栄養環境依存的な細胞応答の解明に繋がる。また、カルキピロンは市販されておらず、沖縄県に生息するシアノバクテリアから当研究グループが独自に入手可能な化合物である点で独創的な研究を展開できる。

利用・用途 応用分野

カルキピロンをモチーフとした副作用の少ない抗がん剤リード化合物創出の可能性を追求できる。また、カルキピロンが標的とする細胞内シグナル伝達因子は、新しい抗がん剤探索の標的候補となり得る。さらに、今後の発展的な取り組みとして生合成遺伝子を活用した新たな栄養飢餓選択的薬剤の獲得につなげる。

関連情報

●関連 URL = 医薬化学研究室 <http://www.ns.kogakuin.ac.jp/~wwa1068/>