

# 28S-pm06

小胞体ストレスタンパク質を標的とした抗癌剤スクリーニング

○野村 尚生<sup>1</sup>, 鈴木 華央<sup>1</sup>, 松丸 尊紀<sup>1</sup>, 奥村 正樹<sup>2</sup>, 稲葉 謙次<sup>2</sup>, 田村 保明<sup>3</sup>, 前仲 勝実<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>北大院薬, <sup>2</sup>東北大多元研, <sup>3</sup>北大産学・地域協働推進機構)

**【背景・目的】** 小胞体ストレスタンパク質である Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 $\alpha$  (ERO1 $\alpha$ )は、酸素を消費して、様々なタンパク質のジスルフィド結合形成を触媒する Protein disulfide isomerase (PDI) の調節タンパク質として働き、小胞体内でのタンパク質の成熟に重要な役割を担っている。正常組織と比較して ERO1 $\alpha$ が種々の癌細胞株および癌組織において高発現していることを確認した。一方で、RNA 干渉による ERO1 $\alpha$ のノックダウンによって腫瘍増殖能の減少が見られたことから、腫瘍形成において ERO1 $\alpha$ の重要性が明確となり、VEGF などの増殖因子産生制御に重要な役割を果たしている。つまり、ERO1 $\alpha$ の機能発現を抑制することで腫瘍増殖を制御でき、癌の根治につながることを示唆している。そこで、本研究では新規抗癌剤となりうる ERO1 $\alpha$ 阻害剤の開発を目指した。

**【結果・考察】** 我々は ERO1 $\alpha$ を有用な創薬標的と見なし、東大1万化合物ライブラリー（創薬機構）から示差走査型蛍光定量法によりスクリーニングを行い、46種の ERO1 $\alpha$ 相互作用化合物を同定した。さらに、表面プラズモン共鳴法により詳細な相互作用解析、ERO1 $\alpha$ 酵素活性測定を行い、およそ $\mu$ M オーダーで ERO1 $\alpha$ に特異的に相互作用し、高い酵素活性阻害能を有する二つの化合物を同定した。それらの化合物を母体として、類縁化合物を76化合物の親和性および ERO1 $\alpha$ 酵素活性阻害能を解析し、構造活性相関を評価している。また、誘導体の合成展開を行うことで、より詳細な構造活性相関を解析し、親和性の向上および“より薬らしい構造”への展開を経て、癌細胞への ERO1 $\alpha$ 阻害剤の制癌効果を解析し、新たな抗癌剤の開発を目指している。