

28O-am10

抗がん剤創製を目指した M 期キネシン CENP-E 阻害化合物の探索

○山根 正敬¹, 澤田 潤一¹, 小郷 尚久^{1,2}, 大場 舞^{1,2}, 浅井 章良¹ (¹静岡県大院薬, ²静岡県環衛研)

【目的】細胞増殖が異常亢進しているがんの治療手段として、細胞周期を阻害する抗がん剤がある。臨床で使用されているタキサン系やビンカアルカロイド系の抗がん剤は細胞周期 M 期を阻害する。しかし、微小管作用に由来する副作用が患者の QOL を低下させている。そこで、微小管に代わる標的として、M 期で限定的に働くタンパク質が注目されている。M 期キネシンである Centromere Protein E (CENP-E) は紡錘体形成に重要なタンパク質であり、阻害することで M 期の遅延や停止から細胞死を誘導する。そのため、有望な標的と期待され、国内外で CENP-E 阻害剤の研究が精力的に行われている。本研究では、抗がん剤創製を目指し、CENP-E を標的とした新規阻害化合物を探索することとした。

【結果】新規 CENP-E 阻害化合物を見出すため、CENP-E ATPase 活性の阻害を指標に化合物ライブラリーを探索した結果、化合物 cpd1 を見出した。反応速度論に従い阻害様式を解析したところ、cpd1 は ATP 拮抗作用を示した。また、培養細胞の増殖を抑制し、細胞死を誘導した。RNA 干渉による CENP-E の発現抑制では、M 期細胞の割合を増加させ、M 期染色体が細胞赤道面に整列できない表現型を示す。cpd1 の処理でも培養細胞は同様の特徴を示した。さらに、M 期染色体を詳細に観察したところ、赤道面に整列することなく移動し続けた。これらの結果は、cpd1 が培養細胞においても CENP-E 阻害活性を発揮することを示している。

【考察】見出された cpd1 は従来の CENP-E 阻害剤とは異なる化学構造と作用機序を持つ新規 CENP-E 阻害化合物であった。cpd1 の発見は、KSP 阻害剤で示唆されたキネシン ATPase 活性が低分子化合物により 2 種類の様式で阻害できることを支持する。以上より、cpd1 は抗がん剤創製における有望なリード化合物と期待できる。