

27H-am08S

神経膠腫に有効な HMGB1/RAGE 相互作用を標的とする新規制がん剤の創製
○新藤 実香¹, 佐藤 聡^{1,2}, 小林 杏輔¹, 山本 洋平³, 荒井 隆雄³, 赤崎 安晴³, 市村 幸一⁴, 田沼 靖一^{1,2} (¹東京理大薬・生化学, ²東京理大・ゲノム創薬研セ, ³東京慈恵医大・脳神経外科, ⁴国がん研セ・研・脳腫瘍連携)

神経膠腫の標準治療は、手術、放射線療法、化学療法を組み合わせられるが、その治療成績は十分とは言えないのが現状である。標準化学療法としてはテモゾロミド (Temozolomide; TMZ) が用いられるが、その治療効果が乏しい患者群の存在が明らかになっている。これまでの研究から我々は、HMGB1/RAGE 相互作用ががんの増殖と進展に重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。そこで本研究では、神経膠腫に対して有効な HMGB1/RAGE 相互作用を標的とする新規制がん剤の創製を目的とした。HMGB1 または RAGE と結合し、HMGB1/RAGE 相互作用を阻害する候補化合物は、*in silico* 創薬手法と Drug Repositioning (DR) 創薬手法を用いて、化合物ライブラリーから探索した。選出した化合物の抗がん効果は、ヒトグリオーマ細胞株 T98G 細胞を用いて、WST 法、コロニー形成法により評価した。T98G 細胞における TMZ 単独処理の EC₅₀ は 420 μM であるが、DR 創薬手法から見出した化合物 TLR-19 の EC₅₀ は 4.5 μM であった。また、TMZ と本化合物 2 μM を併用すると、TMZ の EC₅₀ は 150 μM となり、TLR-19 は TMZ に対する薬剤感受性を高めることが判明した。現在、グリオーマにおける TLR-19 の制がん効果と詳細な作用機構について解析を進めており、併せて報告する。本研究から、TMZ 耐性神経膠腫に対する TLR-19 の用途拡大、及び有効な新規制がん剤の創製が期待される。