

GS02-1 UCHL1-HIF-1 活性化経路を標的とした分子標的抗がん剤開発研究

○李 雪冰¹, 服部 明¹, 後藤 容子⁴, 森嶋 章代², 平岡 眞寛⁴, 原田 浩^{2,3,4}, 掛谷 秀昭¹

¹京大院薬, ²京大放射線生物研セゲノム動態研究部門, ³科学技術振興機構さきがけ,

⁴京大院医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

乳がんをはじめとする様々な固形がん内部には低酸素環境が存在し、そこでのがん細胞の適応には低酸素誘導因子 HIFs (Hypoxia-inducible factor 1-3 の総称) が重要な役割を果たしている。また、様々ながん種において、その主要サブユニット HIF- α の発現量と予後との相関も報告されていることから、HIF はがん化学療法の有望な分子標的として注目されている。我々は近年、HIF-1 活性化経路の新規因子として脱ユビキチン化酵素 UCHL1 (Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1) を同定、UCHL1-HIF-1 経路ががんの遠隔転移能を亢進することを発見した。そこで本研究では、同経路を標的とした抗がん剤リード化合物の開発に資する *in vitro* ならびに培養細胞を用いたスクリーニング系の構築を行った。

UCHL1 阻害剤の *in vitro* 評価系は、リコンビナント UCHL1 と蛍光基質 Ub-AMC を用いて構築した。また、UCHL1 依存的な HIF-1 活性化に対する阻害剤スクリーニング系の構築に向けて、HeLa 細胞に 5HRE-luc レポーターベクターと UCHL-1 発現ベクターを安定に導入した細胞株 HeLa/5HRE-luc/UCHL1 を樹立した。さらに、UCHL1 の発現が顕著に異なる 2 種の乳がん細胞株 (MDA-MB231 および MDA-MB436) を用いた細胞遊走能評価系も構築した。

本シンポジウムでは、上記評価系における UCHL1 阻害剤 LDN57444 の効果とスクリーニング研究について報告し、UCHL1-HIF-1 経路の阻害剤の有望性を議論したい。