

バイオミディア

微小管形成中心～新たな抗がん剤標的～

知念 拓実

がん細胞は正常細胞と比較して異常な増殖を繰り返す、生命を脅かす。そのため抗がん剤治療において細胞分裂を標的とした微小管作用薬が臨床応用されている。微小管は、中心体上の γ -チューブリン複合体を起点として α/β -チューブリンヘテロ二量体が重合することによって形成される動的な筒状の構造体であり、細胞分裂時に形成される二極紡錘体形成において必須である(図1)。そのため微小管作用薬は紡錘体形成を阻害することでがん細胞の分裂を分裂期で停止させ、細胞死を誘導する¹⁾。しかしながら、これらの阻害薬は分裂していない細胞の微小管構造にも影響を及ぼし(不安定化、もしくは過剰な安定化)、微小管をレールとしたモータータンパク質による細胞内物質輸送を阻害して末梢神経障害などの重篤な副作用を引き起こす¹⁾。そのため、副作用の少ない新たな分裂期阻害薬開発が盛んに行われており、分裂期キネシンであるEg5やCENPEの阻害薬、また分裂期のキナーゼであるオーロラキナーゼおよびポロ様キナーゼ1(PLK1)に対する阻害薬が現在臨床試験中である^{2,3)}。しかしながら現時点では臨床応用までなされたものはなく、さらなる優れた阻害薬の開発が必要である。

それでは分裂を強く抑制するが非分裂細胞に対して作用を示さない標的には他に何があるだろうか? 分裂期において紡錘体形成がなされるためには、中心体上に γ -チューブリン複合体をはじめとする因子が集積し(中心体成熟)、中心体の微小管形成中心活性(microtubule organizing center 活性: 以下MTOC活性)が上昇することが重要である。そのため、この分裂期において上昇するMTOC活性を抑制することができれば分裂期紡錘体形成の基盤である微小管の伸長そのものを初期段階で止めることができ、その結果抗がん活性が発揮されると考えられる。また分裂期特異的な微小管伸長開始のみを阻

害することで非分裂細胞における副作用の少ない抗がん剤につながる可能性がある。

以上の背景のもと、最近微小管ダイナミクス阻害薬 glaziovianin A の類縁体である gatastatin が γ -チューブリン特異的阻害薬として報告された(図2)⁴⁾。本化合物はすでに形成された間期微小管ネットワークを破壊することなく、 γ -チューブリン依存的な微小管重合開始ステップを抑制する(図2)。さらに gatastatin は分裂期における染色体整列を阻害し、短い分裂期紡錘体を誘導する。また他のグループからは、微小管重合を制御する TACC3 タンパク質を標的とし、中心体の MTOC 活性を抑制する spindlactone が報告されている⁵⁾。Spindlactone はマウス腫瘍モデルにおいても抗腫瘍活性を示すことから有用な抗がん剤開発シードになる可能性がある。以上より新たな抗がん剤標的として MTOC が提示されており、さらに中心体成熟のメカニズムも次々に明らかとなってきたため、今後多くの MTOC 阻害薬の開発がなされると期待される。

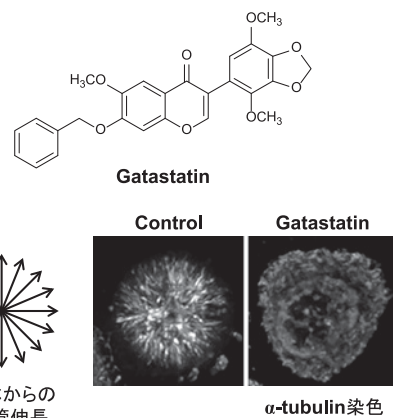


図2. Gatastatinの化学構造(上)とGatastatinによる中心体からの分裂期微小管伸長阻害(下)。Control細胞では放射状に伸長する微小管が観察される一方で、gatastatin処理細胞では微小管伸長が阻害されている。

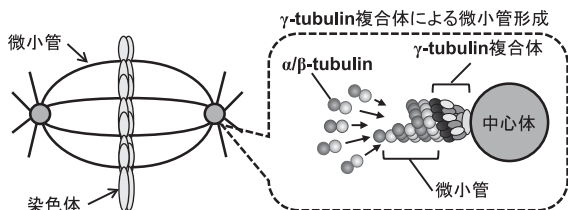


図1. 分裂期紡錘体(左)と中心体上の γ -tubulin複合体から伸長する微小管(右)。

- 1) Dumontet, C. and Jordan, M. A.: *Nat. Rev. Drug Discov.*, **9**, 790 (2010).
- 2) Jackson, J. R. *et al.*: *Nat. Rev. Cancer*, **7**, 107 (2007).
- 3) Casalupe, F. *et al.*: *Expert Opin. Emerg. Drugs*, **18**, 97 (2013).
- 4) Chinen, T. *et al.*: *Nat. Commun.*, **6**, 8722 (2015).
- 5) Yao, R. *et al.*: *Oncogene*, **33**, 4242 (2014).