

解毒酵素に鍵をかけて細胞の抗がん剤耐性を抑える 新たな薬の開発に成功！

名古屋大学大学院理学研究科の阿部 洋 教授、友池 史明 助教、宍戸 裕子 研究員らの研究グループは、本学トランスフォーマティブ生命分子研究所の桑田 啓子 特任助教、愛知県がんセンターの村上 優子 主任研究員（現・順天堂大学医学部准教授）、産業技術総合研究所の亀田 倫史 主任研究員らとの共同研究で、抗がん剤耐性に関わる酵素 GST^{注1} の新規阻害剤を新たに開発しました。

GST は、がん細胞が豊富に持つ酵素で、抗がん剤を細胞内から取り除く働きを持っているため、がん細胞の抗がん剤耐性に関わっています。そこで、細胞内に入り、GST に強力に結合して、その働きを抑える新しい阻害剤を開発しました。この成果は、将来的に抗がん剤治療の効果を促進する医薬の開発につながることを期待されます。

この研究成果は、平成 30 年 12 月 7 日付 欧州科学雑誌 ChemBioChem オンライン版に掲載されました。また、この阻害剤はフナコシ株式会社から研究用試薬として販売が予定されています。

この研究は、平成 29 年度から始まった文部科学省科学研究費助成事業若手研究(B)『抗がん剤開発を目指した GST 共有結合阻害剤開発』の支援のもとで行われたものです。

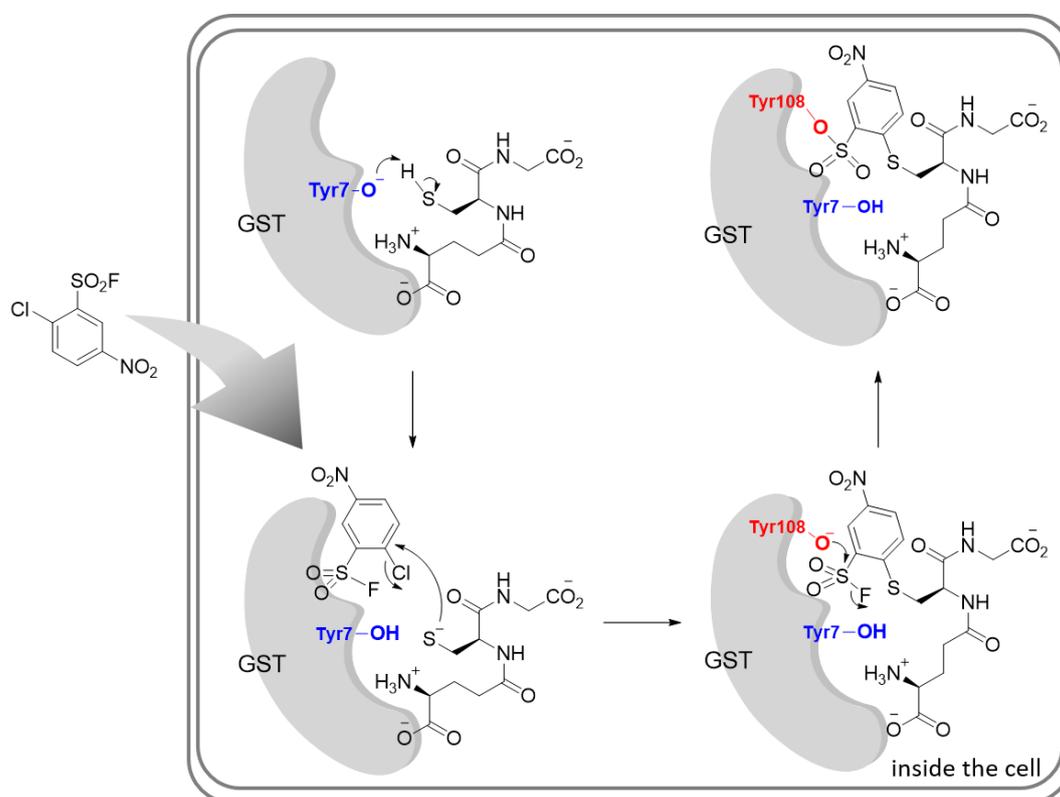
【ポイント】

- ・ 抗がん剤耐性に関わる酵素 GST と共有結合を形成して、その酵素活性を阻害する阻害剤^{注2)}CNBSF の開発に成功した。
- ・ 開発した阻害剤は膜透過性を持つため、細胞内の GST を阻害することが可能である。

【研究背景と内容】

抗がん剤の多くは細胞の持つ解毒作用によって細胞外に排出されることが知られている。そのため、抗がん剤によるがん治療を効果的に進めるためには、解毒作用を抑えることが肝要である。この解毒作用に働く酵素の一つが GST である。GST は多くの物質を認識し、物質にグルタチオン^{注3)}を結合させる働きを持つ。グルタチオンが結合した物質は薬剤の排出を行う膜上の分子に認識されて、細胞外に排出される。よって、GST の働きを抑えることができれば、抗がん剤の排出を抑えることができる。すでに GST の働きを抑える薬剤がいくつか報告されているが、なかでも、グルタチオンと結合する阻害剤は GST の働きを選択的に抑えると予想できる。しかし、細胞内に含まれるグルタチオンの濃度が高いため、これらの阻害剤は細胞内の高濃度グルタチオンと競合し、十分に GST の働きを抑えることができなかった。

そこで、研究グループでは GST と反応して共有結合をつくり、GST の働きを抑える阻害剤 CNBSF を開発した。この阻害剤は細胞膜を通り抜けやすく、また、GST と反応しやすい性質を持つ。そのため、細胞内に入り込んだ後、グルタチオンと反応して、GST に結合する阻害剤に変化する。そして、変化した阻害剤が GST と化学反応して共有結合が作られる。



一度、共有結合が作られると阻害剤は GST と離れないため、GST はその働きに鍵がかけられた状態になる。阻害剤 CNBSF をデザインし、合成したこの阻害剤が設計どおりに GST の働きを抑えることを、酵素の反応解析や質量分析による解析で確認した。さらに、培養したがん細胞に開発した阻害剤を加えたところ、がん細胞内の GST の働きが抑えられたことも確認された。

※この阻害剤はフナコシ株式会社から研究用試薬として販売が予定されています。

【成果の意義】

本研究成果は、従来の薬剤に比べて、効果的に GST の働きを抑えることが可能になる。GST は抗がん剤耐性にかかわるため、開発した阻害剤を更に発展させることにより、がん治療が促進することが期待される。

【用語説明】

- 注1) GST：グルタチオン S-トランスフェラーゼの略称。抗がん剤を含む多くの物質に対して、グルタチオンを結合させる活性を持つ。
- 注2) 阻害剤：酵素の働きを抑える化学物質。
- 注3) グルタチオン：細胞内に豊富に存在する低分子化合物であり、GST の働きによって様々な物質と結合する。

【論文情報】

雑誌名：ChemBioChem

論文タイトル：A Covalent Inhibitor for Glutathione S-Transferase Pi (GSTP1-1) in Human Cells.

著者：**宍戸 裕子、友池 史明、桑田 啓子、藤川 遥加、関戸 好孝、村上 優子、亀田 倫史、周 東智、阿部 洋**（名古屋大学教員および職員は太文字で示した）

DOI: [10.1002/cbic.201800671](https://doi.org/10.1002/cbic.201800671)