

<プレスリリース>

2026年9月16日

中皮腫に選択的に作用する化合物と光学異性体を特定

～BAP1変異がん細胞を標的とする新たな治療薬開発に期待～

東京工科大学(東京都八王子市、学長:香川豊)応用生物学部の村上優子教授らの研究グループ(注1)は、日本大学文理学部の早川一郎教授、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)の佐藤綾人特任准教授らとの共同研究により、悪性中皮腫の原因遺伝子の一つであるBAP1(注2)変異を持つがん細胞に選択的に作用する低分子化合物を見出し、その活性を担う光学異性体を特定しました。

本研究成果は、2026年8月26日に国際学術誌「Bioorganic & Medicinal Chemistry」オンライン版に掲載されました。

【研究背景】

悪性中皮腫は治療が難しいがんの一つであり、主な原因としてアスベストへの曝露が知られています。その原因遺伝子のほとんどはがん抑制遺伝子であり、この遺伝子異常を利用してがん細胞を選択的に攻撃する治療法の開発が期待されています。研究グループでは、がん細胞特有の遺伝子異常に依存した弱点を標的とする「合成致死」(注3)に着目し、悪性中皮腫の原因遺伝子の一つであるBAP1の機能喪失を利用した新たな治療法の開発を進めています。今回、化合物ライブラリーを用いてBAP1変異を持つ悪性中皮腫細胞に選択的な増殖抑制活性を示す低分子化合物を探索するとともに、見出された化合物Z250-1659について、その活性を担う光学異性体を明らかにすることを目的として研究を行いました。

【研究内容と成果】

本研究グループでは、名古屋大学ITbMが保有する化合物ライブラリーのスクリーニングからBAP1変異を持つ悪性中皮腫細胞に選択的な増殖抑制活性を示す低分子化合物としてZ250-1659(ラセミ体)を見出しました。Z250-1659には、分子の立体構造が鏡像関係にあるS体とR体という2種類の光学異性体(注4)が存在します。これらは化学的には非常によく似ていますが、生体内では異なる作用を示すことがあります。そこで本研究では、S体とR体をそれぞれ合成し、BAP1変異を持つ悪性中皮腫細胞に対する作用を比較しました。この結果、(S)-Z250-1659はBAP1変異細胞に対して強い増殖抑制活性を示したのに対し、(R)-Z250-1659の活性は著しく弱いことが明らかになりました。また、BAP1を再導入した細胞ではS体に対する感受性が低下したことから、S体の作用がBAP1の状態と関連していることが示されました。これらの結果から、Z250-1659のBAP1変異細胞に対する選択的な増殖抑制活性は、主としてS体によって担われていることが明らかになりました(図1)。

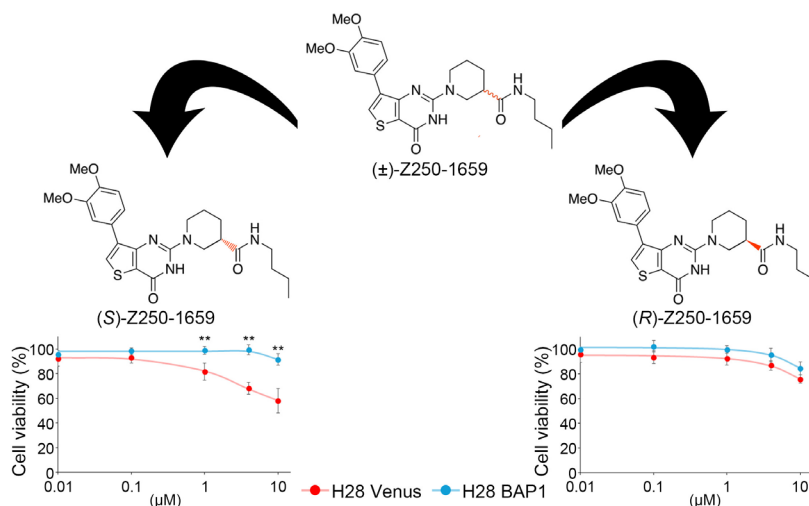


図1 : Z250-1659の光学異性体S体(左)とR体(右)におけるBAP1変異中皮腫細胞に対する活性

Z250-1659のS体とR体をそれぞれ合成して活性を比較した結果、S体がBAP1変異中皮腫細胞に対する選択的な増殖抑制活性を主に担うことが明らかになった。

【社会的・学術的なポイント】

本研究により、BAP1変異を持つ中皮腫細胞に選択的に作用する化合物について、その活性を主に担う光学異性体が明らかになりました。がん細胞に存在する特定の遺伝子異常を利用して選択的に作用する化合物は、正常細胞への影響を抑えた新たながん治療薬の開発につながる可能性があります。今後は、同化合物がBAP1変異細胞の増殖を抑制する詳細な分子機構や標的分子を明らかにするとともに、より有効な化合物の開発に向けた研究を進めます。

(注1)東京工科大学応用生物学部 村上優子教授、鈴木 浩也 同実験講師、丘 夢詩 同博士後期課程

(注2) BAP1 (BRCA1-associated protein 1) : DNA修復や細胞増殖などさまざまな細胞機能に関与するがん抑制遺伝子の一つで、悪性中皮腫ではBAP1の機能を失う遺伝子変異が高頻度に認められる。

(注3) 合成致死 (Synthetic lethality) : それぞれ単独では細胞に致命的な影響を与えない二つ以上の遺伝子・分子機能の異常が組み合わさることで、細胞が生存できなくなる現象。がん細胞特有の遺伝子異常を利用して選択的にがん細胞を攻撃する治療戦略として注目されている。

(注4) 光学異性体 (エナンチオマー) : 同じ原子から構成され、化学的な結合の仕方も同じでありながら、立体構造が互いに鏡像関係にある分子。S体とR体のように区別され、生体内では異なる作用を示すことがある。S体とR体の1:1の混合物のことをラセミ体と呼ぶ。

【論文情報】

掲載誌: Bioorganic & Medicinal Chemistry

論文名: Synthesis and biological evaluation of optically active Z250-1659 as a synthetic lethal agent against BAP1-deficient mesothelioma cells

著者名: Tomohiro Tsutsumi, Airi Wada, Hikari Yamamoto, Momoko Sato, Sana Tsukioka, Mengshi Qiu, Koya Suzuki, Ayato Sato, Yuko Murakami-Tonami, Ichiro Hayakawa

掲載日: 2026年8月26日

URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2026.118782>

論文全文URL: <https://authors.elsevier.com/c/1ngY03S7zkHCFH> (2026年10月16日まで無料公開)

■東京工科大学応用生物学部 腫瘍分子遺伝学（村上優子）研究室

がんにおける遺伝子異常と細胞機能の関係を分子レベルで解明し、新たな治療戦略の創出を目指した研究を行っています。特に、合成致死の概念を基盤として、がん細胞特有の弱点を標的とする研究を推進しており、低分子化合物や核酸医薬 (siRNA) を用いた応用研究から、分裂酵母をモデルとした基礎研究まで、幅広く展開しています。

[主な研究テーマ]

1. 悪性中皮腫における原因遺伝子変異との合成致死に基づく細胞増殖機構の解明
2. 合成致死に基づく低分子化合物およびsiRNA送達技術を用いた抗がんアプローチの開発
3. DNA複製・修復および細胞周期制御の分子機構の解明 (分裂酵母モデルを含む)

[研究室ホームページ]

<https://murakami-lab.bs.teu.ac.jp/>