

Bcl-2 ファミリータンパク質阻害剤開発の歴史と現状

アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリータンパク質 Bcl-2、Bcl-X_L は、多くのがんで過剰発現が報告されており、がんの治療抵抗性に寄与している。90 年代後半から、Bcl-2 や Bcl-X_L をターゲットとした治療法が開発が行なわれており、アンチセンスオリゴヌクレオチドを使った方法が多い中、低分子阻害剤の報告も複数ある。今回は Bcl-2 ファミリータンパク質阻害剤開発の歴史、問題点、現状等について述べるとともに、3 次元構造をもとにデザインされた Bcl-2 ファミリータンパク質阻害剤「ABT-737」の抗腫瘍効果についての報告を紹介する。

紹介論文

“An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours”

Oltersdorf, T.¹, Elmore, S. W.², Shoemaker, A. R.², Korsmeyer, S. J.^{4, 5}, Ng, S.², Reed, J. C.³, Thompson, C. B.⁶, Fesik, S. W.² *et. al.* and Rosenberg, S. H.²

Nature **435**, 677-681 (2005)

1) Idun Pharmaceuticals, 9380 Judicial Drive 2) Global Pharmaceutical Research & Development, Abbott Laboratories 3) The Burnham Institute, 10901 North Torrey Pines Road 4) Howard Hughes Medical Institute, Harvard Medical School 5) Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute 6) Abramson Family Cancer Research Institute, University of Pennsylvania

要旨

Bcl-2 ファミリータンパク質は、プログラム細胞死制御の中心的役割を担っている。中でもアポトーシスを阻害するタンパク質である Bcl-X_L や Bcl-2 は、多くのがんで過剰発現しており、がんの発生や進行、そして治療に対する耐性に寄与している。Bcl-X_L の発現亢進は、培養がん細胞の薬剤耐性と相関があり、また Bcl-2 の発現抑制は抗がん剤感受性を亢進させ、*in vivo* で生存を促進させる。これらのタンパク質に対する阻害剤の開発はがん治療薬の候補として以前から研究されていたが、タンパク質間相互作用を標的とする必要があるため、強力な低分子阻害剤を得ることは困難であった。我々は核磁気共鳴 (NMR) に基づいたスクリーニング、パラレル合成、及び構造をベースとした設計により、ABT-737 を開発した。この化合物は、アポトーシス抑制タンパク質の Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-w に対する低分子阻害剤であり、その親和性は以前に報告されていた化合物よりも 2、3 桁高い。反応機構の解析から、ABT-737 は直接アポトーシスを誘導するのではなく、アポトーシスシグナルの増強を介して、化学療法剤や放射線との相乗効果を示すことが明らかになった。ABT-737 は単独投与でリンパ腫および小細胞肺癌細胞株、そして患者由来の初代培養細胞に対して細胞死誘導した。またマウスモデルでは、ABT-737 は生存率を向上させ、移植した癌を縮小させ、高い治癒率が認められた。