

Procaspase-3 活性化を誘導する分子標的抗癌剤 : Magic finger “PAC-1”

独立行政法人理化学研究所中央研究所長田抗生物質研究室

掛谷秀昭

癌化学療法において、副作用が少なく様々なタイプの癌に apoptosis を誘導する抗癌剤は” magic bullet” となりうるが、究極の難題でもある。癌の細胞生物学的研究の進展によって、apoptosis 誘導における細胞内情報伝達系の様々な鍵となる蛋白質 (Bcl-2 family, p53, IAP family, caspase family, etc.) が抗癌剤の分子標的となりうる事が報告されているが、未だそれらを標的とした低分子量の分子標的薬剤の臨床応用はなされていない。この度、procaspase-3 の分子内に存在する safety catch 機能を崩壊し、caspase-3 の活性化を誘導し apoptosis を誘導する小分子薬剤 PAC-1 が報告されたので紹介する。

紹介論文

Putt, KS et al. Small-molecule activation of procaspase-3 to caspase-3 as a personalized anticancer strategy. *Nature Chem. Biol.* 2, 543-550 (2006). University of Illinois, Seoul National University, and US FDA. (図 3-7) (10月号, Article)

要旨

Procaspase-3 の蛋白質レベルでの発現は、肺癌、メラノーマ、大腸癌、乳癌をはじめとして様々な培養癌細胞および癌組織において過剰発現していることが報告されている。そこで、procaspase-3 を *in vitro* で活性化させる薬剤をケミカルライブラリー(約 20,000 化合物)からスクリーニングした結果、PAC-1 を見出した。PAC-1 は *in vitro* において、safety catch domain (DDD) 依存的に procaspase-3 を活性化し、PAC-1 のアポトーシス誘導能は procaspase-3 発現レベルと非常に良い相関性を示した。PAC-1 は、ヒト大腸癌の原発層から単離した癌細胞においても procaspase-3 を活性化し、さらには、マウス xenograft モデルにおいても抗腫瘍効果を示した。PAC-1 は procaspase-3 を直接活性化するはじめての非ペプチド性化合物であり、procaspase-3 を分子標的とした抗癌剤が magic finger となる可能性が示唆された。

参考論文

- 1) Porter, A. G. Flipping the safety catch of procaspase-3. *Nature Chem. Biol.* 2, 509-510 (2006). (図 2) (News & Views)
- 2) Roy, S. et al. Maintenance of caspase-3 proenzyme dormancy by an intrinsic “safety catch” regulatory tripeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 6132-6137 (2001).
- 3) Fuentes-Prior, P. et al. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem. J.* 384, 201-232 (2004). (図 1)