

植物由来天然物質 adenanthin は peroxiredoxin I/II を標的にして白血病細胞の分化を誘導する

川谷 誠

急性骨髄性白血病（AML）は、骨髄系の造血細胞が腫瘍化して分化・成熟能を失った疾患である。急性前骨髄球性白血病（APL）は FAB 分類で M3 に分けられる AML の一種で、およそ 7 割の患者に 15 番と 17 番の染色体転座が認められ、それにより形成させる PML/RAR α 融合遺伝子が本疾患の原因遺伝子と考えられている。全トランス型レチノイン酸（ATRA）は世界初の分化誘導薬かつ分子標的薬であり、PML/RAR α 融合タンパク質に作用して APL 細胞を分化・成熟させ死滅させる。当研究室では以前から、APL に対する分化誘導物質のスクリーニングが行われているが、ATRA 以外にどのような作用をもった化合物が見出されてくるのだろうか？本論文では、植物由来天然物質 adenanthin に APL の分化・成熟を誘導する活性があることを見出し、その標的分子が抗酸化タンパク質の peroxiredoxin I/II であることを明らかにする。

紹介論文

Adenanthin targets peroxiredoxin I and II to induce differentiation of leukemic cells

Liu, C.-X., et al., and Chen, G.-Q.

Shanghai Jiao Tong University, China, etc.

Nat Chem Biol, **8**, 486-493 (2012)

要旨

Peroxiredoxin (Prx) はがんなどの重大疾患に対する有望な創薬ターゲットであるが、アイソタイプ特異的な阻害剤の開発は進んでいない。我々は、*Robdosia adenantha* の葉から抽出されるジテルペノイド adenanthin が APL の分化を誘導することを報告する。Adenanthin は Prx I と Prx II に保存された活性に必要なシステイン残基 (C_R) に直接結合し、それらのペルオキシダーゼ活性を阻害する。その結果、細胞内 H₂O₂ 量が増加し、ERK1, 2 の活性化と C/EBP β の発現上昇を導く。Adenanthin は、ATRA 感受性あるいは耐性の APL マウスモデルに対して、腫瘍の増大を抑制し生存期間を延長させた。このように、adenanthin は Prx I/II を標的にした初めての天然化合物であり、APL に対する有望な分化誘導剤になる可能性がある。

参考論文

Liu, C.-X., et al. Targeting peroxiredoxins against leukemia. *Exp Cell Res*, **319**, 170-76 (2013)