

抗がん剤としての PDI 阻害剤

室井 誠

Protein disulfide isomerase (PDI)は、蛋白質分子内のジスルフィド結合の形成や、架け替えを行う小胞体のシャペロンである。ウイルスなどの侵入や、神経疾患に関与しているほか、多くのがん細胞で高発現していることから PDI と がんの関係が示唆されていながら、PDI 阻害剤とがんの関係性は明らかではなかった。当研究室でも Kahn らが中心になって PDI 阻害剤を探索していたこともあり興味深い。今回、抗がん活性を示す化合物が PDI を標的とすることがプロテオミクスを用いて示されたので報告する。

紹介論文

Discovery of an orally active small-molecule irreversible inhibitor of protein disulfide isomerase for ovarian cancer treatment. Xu, S. et al (Univ. Southern California, CA)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109, 16348-53 (2012)

要旨

小胞体のシャペロン蛋白質の1つである、Protein disulfide isomerase (PDI)はジスルフィド結合の切断、形成、再形成を触媒する酵素である。がんの進行における PDI の阻害の効果は未だ明らかでなく、副作用のない選択制の高い有効な小分子化合物が必要とされている。筆者は propynoic acid carbamoyl methyl amides (PACMAs) の化合物群がヒト卵巣がん細胞株に有効であることを報告した。蛍光誘導体と2次元電気泳動、質量分析用いて、最も活性の高い誘導体 PACMA31 が活性部位システインに共有結合して非可逆的に PDI を阻害する化合物であることを実証した。また、PDI の活性がヒト卵巣がん細胞の生存と分化に必須であることも示した。In vivo で PACMA31 はがんへのターゲティング能を持つこと、正常組織には毒性を示さず顕著に卵巣がんの増殖を阻害することを示した。これらの不可逆的 PDI 阻害剤は卵巣がん治療に対する分子標的薬の開発における重要な方法であることを示唆しており、これらの薬剤は PDI の関与する経路の生物学的な解析を行うにあたって有用なプローブとなりうる。

参考論文

Tamada, R. et al. (2011) Discovery and preclinical evaluation of novel class of cytotoxic propynoic acid carbamoyl methyl amides (PACMAs) J. Med. Chem. 54, 2902-2914