

損傷ヌクレオチド除去酵素 MTH1 はがんの新しい治療標的である

川谷 誠

がん細胞は酸化還元調節機能に異常があり、その結果、活性酸素種（ROS）が大量に産生されて、DNA と遊離ヌクレオチドの両方が損傷を受ける。MTH1 タンパク質は、酸化された遊離ヌクレオチドを正常に戻す作用があり、正常細胞の生存には必須でないが、がん細胞では酸化されたヌクレオチドを取り込んだ結果引き起こされる DNA 損傷と細胞死を避けるために必須と考えられている。最近、スウェーデンとオーストリアの 2 つのグループが、MTH1 阻害剤ががん治療に利用できる可能性があることを *Nature* 誌に同時に発表した。前者は MTH1 を最初から標的にした薬剤開発、後者はメカニズムのわからない SCH51344 と名付けられた化合物の標的探しから MTH1 にたどり着き、この結果からさらに強力な(S)-クリゾチニブを同定したという研究である。本発表では、フォワードアプローチを用いた後者の論文を紹介する。

紹介論文

Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy.

Huber K. V. M. et al., and Superti-Furga G. (The Austrian Academy of Sciences, Austria; etc)

Nature, 508, 222-227 (2014)

要旨

RAS シグナルの活性化は、発がん性形質転換とがん化を誘導する重要な要因である。RAS 依存性がん細胞の増殖を選択的に阻害する SCH51344 と呼ばれる化合物がみついているが、その作用機構は未解明である。今回我々は、ケミカルプロテオミクス的手法を用いて、SCH51344 の標的が MTH1 という損傷ヌクレオチド除去酵素であることを明らかにした。MTH1 の機能を喪失させると KRAS 依存性腫瘍細胞の増殖が阻害され、MTH1 の過剰発現は SCH51344 に対する感受性を低減させた。これよりさらにドラッグライクな阻害剤を探索し、キナーゼ阻害剤であるクリゾチニブを同定した。臨床で用いられているクリゾチニブの(R)-エナンチオマーは不活性だったが、(S)-エナンチオマーは MTH1 の触媒活性を選択的に阻害した。(S)-クリゾチニブによる MTH1 の阻害を介してヌクレオチドプールの恒常性を破綻すると、大腸がん細胞では DNA 一本鎖切断が増加して DNA 修復が活性化され、動物モデルでは腫瘍増殖が抑制された。これらの結果は、MTH1 阻害剤が新しいタイプの抗がん剤として期待できることを示唆している。

参考論文

Gad H. et al. MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool. *Nature*, 508, 215-221 (2014)