

新しいタイプの抗がん剤開発につながる成果
～ γ -チューブリン特異的阻害剤の開発に成功～

研究成果のポイント

1. 細胞分裂で重要なはたらきをする微小管の核形成を促進する γ -チューブリンに対する特異的阻害剤 Gatastatin の開発に世界で初めて成功しました。
2. 細胞分裂を活発に行っているがん細胞に対する治療薬として期待されます。
3. Gatastatin を用いることで細胞内での γ -チューブリン機能の解析や、新たな抗がん剤の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学(以下、筑波大学という)生命環境系 臼井健郎准教授と知念拓実研究員、ハイデルベルク大学 Elmar Schiebel教授、筑波大学数理物質系 木越英夫教授、岡山大学大学院自然科学研究科 早川一郎准教授、東京薬科大学 林良雄教授、理化学研究所生命システム研究センター 岡田康志チームリーダーと島知弘研究員(現東京大学大学院理学研究科助教)は、 α/β -チューブリン阻害剤であるGlaziovianin AとPlinabulinを合成展開することで、 γ -チューブリン阻害作用を示す化合物の開発を進め、 γ -チューブリン特異的阻害剤Gatastatinの開発に成功しました。さらにGatastatinを用いて、細胞分裂期後期の微小管機能に γ -チューブリンの機能が重要なことを明らかにしました。これらの成果は、細胞内での γ -チューブリン機能の解析や、新たな抗がん剤の開発へと繋がる知見を提供するものです。

本研究の成果は英国の科学誌 Nature Communications 誌に、2015 年 10 月 27 日 10 時(日本時間 27 日午後 6 時)付けで先行公開されました。

- * 本研究は筑波大学生命環境系、数理物質系、岡山大学、東京薬科大学、理化学研究所生命システム研究センターとドイツ・ハイデルベルク大学で執り行われたものです。
- * 本研究は、臼井健郎准教授、木越英夫教授、林良雄教授への文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー」、岡田康志チームリーダーへの文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「少数性生物学」、林良雄教授への創薬等支援技術基盤プラットフォーム支援、知念拓実研究員への学術振興会特別研究員助成を得て実施されました。

研究の背景

細胞骨格の一つである微小管は α/β -チューブリンが重合してできる中空のチューブであり、細胞分裂期で染色体を均等分離する紡錘体の主要構成タンパク質です。このため、 α/β -チューブリンに対する阻害剤のいくつかは、細胞分裂を活発に行っているがん細胞に対する治療薬として使用されています。しかし微小管は細胞分裂期以外でも重要な働きをしており、細胞分裂を行っていない正常細胞も傷つけてしまうため、副作用が問題になってい

ます。 γ -チューブリンは α/β -チューブリンと似たタンパク質ですが、中心体に局在し、 α/β -チューブリンの重合を促進する機能を持っていることが知られていました(図1)。さまざまな研究により、 γ -チューブリンが細胞分裂期に活性化すること、一部のがん細胞で過剰発現していることなどから、副作用の少ない新たな抗がん剤の標的タンパク質としての可能性が示されていました。しかし、これまで特異的阻害剤は知られていませんでした。本研究グループはこれまでに、Glaziopianin A、Plinabulinなどの微小管機能阻害メカニズムの解析を進めており、強力な微小管重合阻害剤の開発や、新たな微小管阻害機構を明らかにしてきました。

研究内容と成果

本研究グループは、 γ -チューブリン阻害剤の開発を目的に、Glaziopianin A、Plinabulinの合成展開を進めました。その結果、 γ -チューブリン特異的阻害化合物Gatastatinの同定に成功しました(図2、3)。Gatastatinを用いて細胞内 γ -チューブリン機能の解析を行ったところ、 γ -チューブリン機能が細胞分裂期後期に重要であるなど、これまで知られていなかった γ -チューブリン機能を明らかにすることに成功しました。

Gatastatinは世界初の γ -チューブリン特異的微小管核形成阻害剤であり、細胞内 γ -チューブリン機能の解析や、 γ -チューブリンを標的としたがん化学療法の可能性を検討することが可能になりました。

今後の展開

本研究により γ -チューブリン特異的阻害剤 Gatastatin が同定されました。今後、より活性の強い γ -チューブリン特異的阻害剤の開発や、細胞内 γ -チューブリン機能の解析を通じて γ -チューブリンを標的とした新たな抗がん剤の開発が期待されます。

参考図

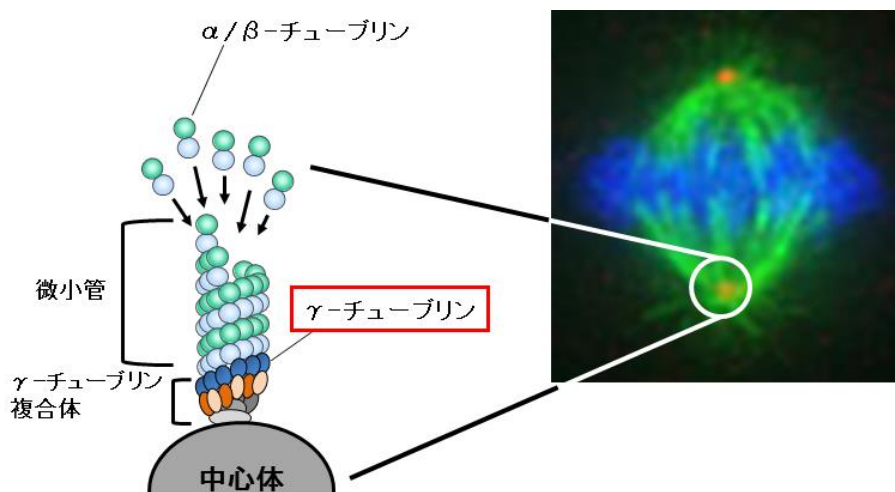
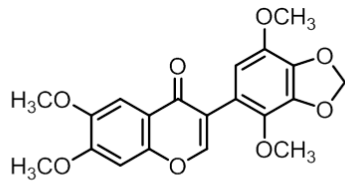
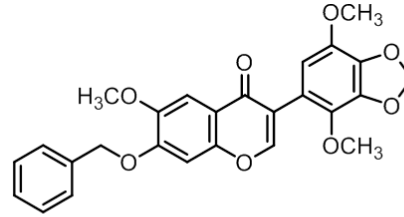


図1. γ -チューブリンは細胞内で、主に中心体に局在し、微小管の重合を促進する。



AG1 (glaziovianin A)

MT dynamics inhibitor
ACS Chem Biol, 8, 884-889 (2013)



O⁷-demethylbenzyl AG1

Gatastatin
(gamma tubulin activity)

図 2. 今回の研究で得られた γ -チューブリン特異的阻害剤 Gatastatin(右)とその元になった AG1(Glaziovianin A(左))の化学構造

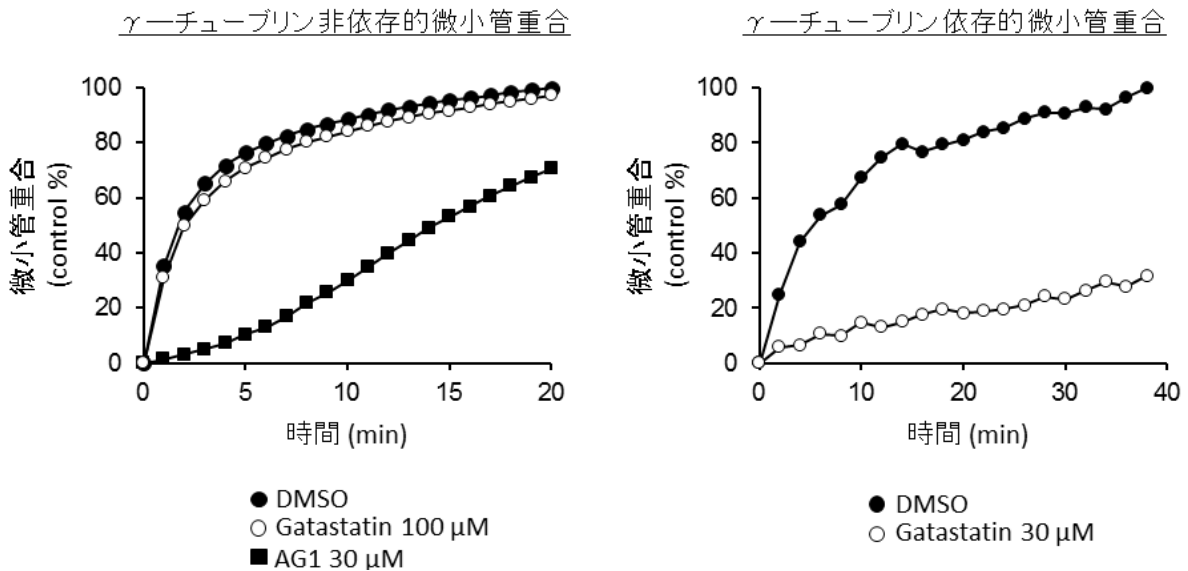


図 3. Gatastatinは γ -チューブリン依存的微小管重合を特異的に阻害する

用語解説

注1) チューブリン

微小管を構成することで知られる一群のタンパク質。相同性の高い α , β , γ などがある。

注2) 微小管

細胞骨格の一つで、紡錘体を構成して染色体の分離や神経細胞の軸索での神経伝達物質を運ぶレールとして機能している。微小管は、 α -チューブリンと β -チューブリンのヘテロ二量体が重合してできた中空のチューブ構造をしている。抗がん剤の標的タンパク質の一つ。

注3) Glaziovianin A、Plinabulin

Glaziovianin A (AG1) はブラジル原産のマメ科植物の葉から単離された物質で、微小管の重合・脱重合を阻害する。Plinabulin は微生物が生産する Phenylahistin の合成類縁体で、微小管重合を阻害し、腫瘍血管破壊を引き起こす。Plinabulin は抗がん剤として臨床試験が行われている。

掲載論文

【題名】 The γ -tubulin specific inhibitor gatastatin reveals temporal requirements of microtubule nucleation during the cell cycle

(和訳) γ -チューブリン特異的阻害剤 gatastatin が細胞周期進行における微小管核形成の一時的必要性を明らかにした。

【著者名】 Takumi Chinen(知念拓実),^{1,2} Peng Liu,² Shuya Shioda(塩田秀也),³ Judith Pagel,² Berati Cerikan,² Tien-chen Lin,² Oliver Gruss,² Yoshiki Hayashi(林良樹),⁴ Haruka Takeno(嶽野晴香),⁴ Tomohiro Shima(島知弘),⁵ Yasushi Okada(岡田康志),⁵ Ichiro Hayakawa(早川一郎),⁶ Yoshio Hayashi(林良雄),⁴ Hideo Kigoshi(木越英夫),³ Takeo Usui(臼井健郎)^{1,*} and Elmar Schiebel^{2,*}

*Corresponding authors

¹ 筑波大学大学院生命環境科学研究科

² Universität Heidelberg, Germany

³ 筑波大学大学院数理物質科学研究科

⁴ 東京薬科大学

⁵ 理化学研究所生命システム研究センター

⁶ 岡山大学大学院自然科学研究科

【掲載誌】 *Nature Communications* (2015年10月27日 先行公開)

DOI: 10.1038/ncomms9722

問い合わせ先

臼井 健郎(うすい たけお)

筑波大学 生命環境系 准教授