

研究課題 (テーマ)		低分子化合物をベースとした分子標的薬による疾患治療法の探索	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	教養教育	講師	古澤 之裕
	教養教育	准教授	川端 繁樹
	教養教育	准教授	川崎 正志
研究結果の概要			
<p>放射線や温熱は DNA 損傷を引き起こすことで腫瘍を退縮させる効果をもつことから、癌治療に用いられている。一方で、細胞は DNA 損傷に対し、DNA 損傷応答経路と呼ばれる分子機構を以て、細胞を生存させるようなシグナル伝達経路を活性化する。</p> <p>がん抑制遺伝子である p53 は、DNA 損傷により活性化される上流のキナーゼである Ataxia telangiectasia mutated (ATM)、ATM and Rad3 related (ATR) やチェックポイントキナーゼ 2 (Chk2) により翻訳後修飾を受け、この経路の主要な部分を担っており、これらの分子は癌治療の分子標的として期待されている。</p> <p>これまで、放射線による DNA 損傷に対して、ATM や Chk2 は p53 を介した細胞死の誘導に関わる事が示されている。p53 は、温熱による細胞周期の停止や細胞死の誘導に関与することが知られているが、p53 上流のキナーゼがこの熱応答にどのように寄与しているかは不明である。</p> <p>本研究では、野生型 p53 を有する Molt-4 細胞 (Molt-4/V) と、p53 をノックダウンした Molt-4/shp53 細胞を用いて、温熱により活性化する Chk2 が、癌細胞の分子標的となるか検討した。ここでは Chk2 阻害のために、低分子化合物である 2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド水和物 (以下、Chk2 阻害剤) を用いた。</p> <p>Chk2 阻害剤は、p53 の C 末端のアセチル化を阻害し、温熱による p53 標的遺伝子の発現を遅延させた。しかしながら、Chk2 阻害剤は、Molt-4/V 細胞における温熱誘発細胞死に影響を及ぼさなかった。一方で、Chk2 阻害剤は Molt-4/shp53 細胞における Cell division cycle 25 A (CDC25A) の発現を回復させことで、細胞周期の停止を解除し、さらには温熱誘発細胞死を増強した。</p> <p>すなわち、Chk2 阻害は p53 の機能が阻害されている癌細胞においてのみ、細胞死や細胞周期の停止に関与すると考えられた。p53 は、半数以上の癌において変異や欠失がみられる事から、Chk2 阻害療法は、p53 変異・欠損型の癌細胞における選択的な温熱増感法になると期待される</p>			
今後の展開			
<p>今回の研究により、Chk2 の分子標的薬は p53 の機能が減弱した癌細胞において、温熱処理の効果を増強する事がわかった。今回注目した Chk2 以外にも、癌治療のための分子標的候補は多数存在するため、今後はそれらの阻害による癌治療効果の増強について検討する。</p>			