

γ-チューブリン特異的阻害剤の開発に成功 ～新たな抗がん剤となる可能性～

研究成果のポイント

- 1、 α/β -チューブリンが重合してできる微小管は、これまでも抗がん剤の主要な標的分子として注目されてきており、これまで様々な阻害剤が開発されてきています。一方、中心体で微小管の核形成を促進するγ-チューブリンに対する阻害剤は、 α/β -チューブリン阻害剤同様抗がん活性を示すと考えられていましたが、特異的阻害剤は知られていませんでした。
- 2、γ-チューブリンに対する特異的阻害剤 **gatastatin** の開発に成功しました。
- 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、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行い、γ-チューブリン特異的阻害剤 **gatastatin** の開発に成功しました。この成果は、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、イギリス夏時間 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、林良雄教授への科研費助成、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。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が、これまで特異的阻害剤が存在していませんでした。本研究グループはこれまでに、**glaziovianin 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、glaziovianin A、plinabulinの合成展開を進めました。その結果、 α/β -チューブリンと γ -チューブリンを同時に阻害する化合物や、 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。Gatastatin を用いて細胞内 γ -チューブリン機能解析に用いたところ、 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。

用語解説

- *
- *
- *
- *

参考文献

“Glaziovianin A, a new isoflavone, from the leaves of *Ateleia glazioviana* and its cytotoxic activity against human cancer cells.” Yokosuka A, Haraguchi M, Usui T, Kazami S, Osada H, Yamori T, and Mimaki Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3091-3094 (2007).

“Structure-activity relationship study of glaziovianin A against cell cycle progression and spindle formation of HeLa S3 cells.” Ikedo A., Hayakawa I., Usui T., Kazami S., Osada H., Kigoshi H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 5402-5404 (2010)

“Synthesis and structure-activity relationship study of antimicrotubule agents phenylahistin derivatives with a didehydropiperazine-2,5-dione structure” Yamazaki Y, Tanaka K, Nicholson B, Deyanat-Yazdi G, Potts B, Yoshida T, Oda A, Kitagawa T, Orikasa S, Kiso Y, Yasui H, Akamatsu M, Chinen T, Usui T, Shinozaki Y, Yakushiji F, Miller BR, Neuteboom S, Palladino M, Kanoh K, Lloyd GK, and Hayashi Y. *J. Med. Chem.* 55, 1056-1071 (2012)

“Synthesis and structure activity relationships of benzophenone-bearing diketopiperazine-type anti-microtubule agents” Yamazaki Y, Sumikura M, Masuda Y, Hayashi Y, Yasui H, Kiso Y, Chinen T, Usui T, Yakushiji F, Potts B, Neuteboom S, Palladino M, Lloyd GK, Hayashi Y. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 4279-4289 (2012)

“Design, synthesis, and biological evaluation of the analogues of glaziovianin A, a potent antitumor isoflavone” Hayakawa I, Ikedo A, Chinen T, Usui T, and Kigoshi H. *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5745-5756 (2012)

“Glaziopianin A Prevents Endosome Maturation via Inhibiting Microtubule Dynamics.” Chinen T, Kazami S, Nagumo Y, Hayakawa I, Ikedo A, Takagi M, Yokosuka A, Imamoto N, Mimaki Y, Kigoshi H, Osada H, Usui T. *ACS Chem Biol.* 8, 884-889 (2013)

“Development of A New Benzophenone-Diketopiperazine-Type Potent Anti-Microtubule Agent Possessing a 2-Pyridine Structure” Hayashi Y, Takeno H, Chinen T, Muguruma K, Okuyama K, Taguchi A, Takayama K, Yakushiji F, Miura M, Usui T, and Hayashi Y. *ACS Med. Chem. Lett.*, 5, 1094-1098 (2014)

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 (島智広)^{5,6} Yasushi Okada (岡田康志)⁵ Ichiro Hayakawa (早川一郎)⁷ Yoshio Hayashi (林良雄)⁴ Hideo Kigoshi (木越英夫)³ Takeo Usui (臼井健郎)^{1,*} and Elmar Schiebel^{2,*}

¹Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, Japan

²Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH), ZMBH-DKFZ Alliance, Heidelberg, Germany

³Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba, Japan

⁴Department of Medicinal Chemistry, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Japan

⁵Laboratory for Cell Polarity Regulation, RIKEN Quantitative Biology Center, Japan

⁶Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, University of Tokyo, Japan

⁷Division of Applied Chemistry, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, Japan

*Corresponding authors:

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

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

URL: <http://www.agbi.tsukuba.ac.jp/~usui/>