

平成 21 年 4 月 17 日現在

研究種目：基盤研究（A）
研究期間：2006～2009
課題番号：18201041
研究課題名（和文） 脳を標的とするケミカルバイオロジー：効率的に脳移行する脳腫瘍治療薬の分子デザイン
研究課題名（英文） Chemical Biology targeting the brain: Molecular design of new anticancer drugs for brain tumor chemotherapy
研究代表者
石川 智久（ISHIKAWA TOSHIHISA）
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授
研究者番号：60193281

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：癌、脳・神経、生理活性、創薬、分子プローブ

1. 研究計画の概要

脳腫瘍は頭蓋骨の内部に発生する腫瘍で、一般的に悪性脳腫瘍の治療は容易ではない。その最も大きな理由は、脳という重要な組織に発生しているために、腫瘍が正常脳の中に浸潤した部分を外科手術によって広く切除できないことによる。さらに体内において脳は重要な組織であるが故に、血液中の有害な異物が正常脳へ入らないように血液脳関門があり、その関門のために化学療法薬が脳の中へ移行しづらい。そこで本研究において我々は、血液脳関門に発現している ABC トランスポーター（ABCB1, ABCG2 等）の基質にならず、効率的に脳移行する新規脳腫瘍治療薬の分子デザインを実施している。さらに、これらトランスポーターを阻害するトポイソメラーゼ I 阻害薬およびプロテインキナーゼ阻害薬をデザインし、既存の制癌剤が脳腫瘍に到達できるようにする方法論を確立している。

2. 研究の進捗状況

ABC トランスポーター（ABCB1, ABCG2 等）の基質にならず、効率的に脳移行する新規脳腫瘍治療薬の分子デザインを実施するために、まず ABCG2 または ABCB1 を発現させた昆虫細胞から形質膜を調製し、96 ウェルプレートと自動化システムを用いた高速スクリーニングを実施した、その化合物スクリーニングによって、ABCG2 または ABCB1 と相互作用する化合物を見出した。さらに独自に開発した構造活性相関（QSAR）解析方法を用いて、これら ABC トランスポーターに相互作用する化合物が持つ共通の化学部分構造を見出した。QSAR 解析データを基にして、トポイソメラーゼ I 阻害薬としてのカンプトテシン化合物の

分子モデリング、およびプロテインキナーゼ阻害薬の分子デザインを行った。カンプトテシン化合物に関しては、A 環または B 環に修飾基を導入した誘導体を合成し、トポイソメラーゼ I 阻害活性と ABC トランスポーター（特に ABCG2）との相互作用を実験により測定した。その結果 A 環に水酸基の無い化合物の中に、ABCG2 および ABCB1 の基質とはならず、高いトポイソメラーゼ I 阻害活性を有するカンプトテシン化合物誘導体を発見した。一方、プロテインキナーゼ阻害薬の中には ABCG2 を強く阻害するものがあり、その阻害様式を実験により明確に解明することができた。脳腫瘍には ABCG2 を高く発現するものがあり、ABCG2 を強く阻害するプロテインキナーゼ阻害薬は、血液脳関門を効果的に通過し悪性脳腫瘍を標的とすることが出来ると考えられる。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。
本研究プロジェクトの目標であるカンプトテシン誘導体新規脳腫瘍治療薬の分子デザインと量子化学計算解析に関して、研究はほぼ計画通りに進捗している。今後担癌マウスを用いた動物実験にて、新規化合物の有効性を検証することを計画している。それに向けた共同研究体制を明治薬科大学・池上洋二准教授とともに構築した。
更に、ABCG2 を強く阻害するプロテインキナーゼ阻害薬は、脳腫瘍の光線力学療法の効果を向上させる可能性が新たに見つかった。そのため、大阪医科大学・脳神経外科・黒岩教授および東京女子医大・脳神経外科・井関教授のグループとの共同研究体制を整えた。こ

これらの共同研究への発展は、本研究プロジェクトの当初の計画より発展したものであり、本研究プロジェクトの達成度は十分高いと自己評価できる。

4. 今後の研究の推進方策

本研究プロジェクトで、我々は ABCG2 を強く阻害するプロテインキナーゼ阻害薬を発見した。そして現在 3 次元 QSAR 解析をおこなっている。我々はその 3 次元 QSAR 解析結果にもとづいて、新規の ABCG2 阻害剤を分子デザインし、脳腫瘍の光線力学療法の効果を向上させる新しいアプローチを開拓する計画である。ABCG2 は光線力学療法に必要のポルフィリンを癌細胞外に排出する能力を有するので、ABCG2 の高発現した悪性脳腫瘍には光線力学療法の効果が弱くなる傾向がある。その問題を解決する方法として、我々の新規 ABCG2 阻害剤の開発が光線力学療法との補助手段として有効であろうと考えられる。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 42 件)

- ① 齊藤光、平野弘之、中村亮太、石川智久、High-speed screening and QSAR analysis to predict drug-drug interactions of ABC transporter ABCB11 (bile salt export pump)、AAPS J、印刷中、2009、査読有
- ② An R、Hagiya Y、Tamura A、Li S、Saito H、Tokushima D、Ishikawa T、Cellular phototoxicity evoked through the inhibition of human ABC transporter ABCG2 by cyclin-dependent kinase inhibitors in vitro、Pharmaceutical Research、26 (2)、449-458、2009、査読有
- ③ 萩谷祐一郎、足立達彦、小倉俊一郎、安然、田村藍、中川大、望月徹、石川智久、Nrf2-dependent induction of human ABC transporter ABCG2 and hemeoxygenase-1 in HepG2 cells by photoactivation of porphyrins: Biochemical implications for cancer cell response to photodynamic therapy、Journal of Experimental Therapeutics and Oncology、7、153-167、2008、査読有

[学会発表] (計 82 件)

- ① Sakurai A、Onishi Y、Hirano H、Sakurai M、Kawai Y、Mitani Y、Lezhava A、Hyashizaki Y、Ishikawa T、Ethnic differences, functional validation and rapid detection of nonsynonymous SNP 2677>T/A in human ABCB1 gene、人類遺伝学会、2008.09.29、横浜
- ② Hagiya Y、Adachi T、Ogura S、An R、Tamura A、Nakagawa H、Okura I、

Mochizuki T、Ishikawa T、Nrf2-dependent induction of human ABC transporter ABCG2 and hemeoxygenase-1 in HepG2 cells by photoactivation of porphyrins: Biochemical implications for cancer cell response to photodynamic therapy、Gordon Research Conference、2008.07.06~11、U. S. A. New Hampshire

- ③ Saito H、Hirano H、Ishikawa T、QSAR-based identification of novel dual inhibitors against ABCG2/BCRP and protein kinases、Gordon Research Conference、2008.07.06~11、U. S. A. New Hampshire

[図書] (計 8 件)

- ① 石川智久、中村亮太、櫻井亜季、株式会社診断と治療社、小児科診療、2009、123-125
- ② 齊藤光、石川智久、シーエムシー出版、バイオ医薬の開発技術とシーズ、2008、12-21
- ③ 田村藍、若林香菜子、齊藤光、石川智久、廣川書店、トランスポーター研究最前線、2008、287-303

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

- ① 名称：遺伝子多型の検出方法および薬物のスクリーニング方法
発明者：石川智久、櫻井亜季、田村藍
権利者：国立大学法人東京工業大学
種類：PCT 国際出願
番号：PCT/JP2006/317598
出願年月日：2006.08.30
国内外の別：国外
- ② 名称：化合物の生理活性の定量的予測方法
発明者：平野弘之、辻川登、石川智久
権利者：同上
種類：PCT 国際出願
番号：PCT/JP2006/313076
出願年月日：2006.06.30
国内外の別：国外
- ③ 名称：化合物の生理活性の定量的予測方法
発明者：平野弘之、辻川登、石川智久
権利者：石川智久、辻川登
種類：国内出願
番号：2006-167002
出願年月日：2006.06.16
国内外の別：国内

[その他]

<http://www.ishikawa-lab.bil.titech.ac.jp>
<http://www.humanABC.bio.titech.ac.jp>