

がん細胞における代謝異常を制御する小分子阻害剤スクリーニング系の開発およびドラッグリポジショニングによる新規グルタミナーゼ活性制御化合物の発見

小松徹¹、柳光一¹、浦野泰照^{1,2,3}

¹ 東京大学大学院薬学系研究科、² 東京大学大学院医学系研究科、³ AMED-CREST

がん細胞において、しばしばその増殖を維持するための様々な代謝活性の変化が見られ、これらの異常を制御することは、これに関連する病態の制御にも繋がるのが期待される。

著者らは、酵素の生きた機能を蛍光変化によって検出する有機小分子蛍光プローブの開発をおこない、種々の酵素活性の評価をおこなってきたが、本研究では、これを利用して、がん細胞における代謝活性の異常を制御する化合物をライブラリから取得する阻害剤スクリーニングの実験系の構築をおこなった。

具体的には、がんにおけるアミノ酸代謝の異常を細胞が生きた状態で評価する方法論として、がん細胞によって代謝される特定の **input** 代謝物を細胞に添加し、目的の代謝活性を反映して細胞外に放出される **output** 代謝物を選択的な蛍光アッセイによって検出する **pathway-oriented screening** の方法論を構築し、がんモデル細胞として A549 細胞、非がんモデル細胞モデルとして NHBE (normal human bronchial epithelial) 細胞を用いた **input/output** ペアによる活性評価をおこなった。その結果、A549 細胞をはじめとする多くのがん細胞において、グルタミンを取り込んで ATP 産生に利用する経路が亢進していることを確かめ、この経路を抑制する化合物を探索するスクリーニング系の構築をおこない、1600 種類のドラッグリポジショニング化合物ライブラリを用いたスクリーニングをおこなった。

この結果、キナーゼ阻害剤として知られていた薬剤が、A549 細胞のグルタミン代謝の亢進を大きく抑制することが明らかとなり、新たながんアミノ酸代謝制御化合物としての有用性を示唆する結果が得られた。

