

108	リードスルー作用に着目したがん化学療法剤の開発	田口 晃弘
-----	-------------------------	-------

【目的】 遺伝性疾患の約 20%はナンセンス変異により、病因となるタンパク質をコードする構造遺伝子上に未熟終止コドン (Premature Termination Codon : PTC) が遺伝的に生じることで、PTC で翻訳が停止する。そのため、機能を持つ完全長タンパク質が産生されず、疾患を発症する。このようなナンセンス変異型遺伝性疾患は約 2,000 種あると考えられており、その一つに「がん」が挙げられる。ヒトで発生するがんの 50%以上はがん抑制遺伝子 *TP53* の変異によるものであり、その内 10%がナンセンス変異に起因する。現在、ナンセンス変異に起因する遺伝性疾患に対する新規治療法候補として、リードスルー薬が注目されている。本剤は、翻訳段階で PTC を読み飛ばす作用 (リードスルー作用) を有し、完全長タンパク質を発現させることができる。当該活性を有する化合物として、アミノグリコシド系抗生物質が知られており、近年 *TP53* 遺伝子中にナンセンス変異を有するがん細胞に対して p53 タンパク質発現量を増大させる活性を示すことが報告された。しかし、当該化合物は耳・腎毒性といった副作用の観点から長期投与は困難であると考えられる。一方で、我々は、リードスルー化合物であるネガマイシンを基盤とした遺伝性疾患治療薬の開発を精力的に行い、複数の高活性を有する誘導体の獲得に成功している。そこで、ネガマイシン誘導体による *TP53* ナンセンス変異を標的としたがん化学療法剤の創製を目指した。

【方法】 *TP53* ナンセンス変異に対するネガマイシン誘導体のリードスルー活性を *in vitro* レポーターアッセイにより評価した。ネガマイシン誘導体を、*TP53* ナンセンス変異を有する小細胞肺癌細胞 (DMS-114 細胞) に添加し、完全長 p53 タンパク質の発現をウェスタンブロッティングにより解析した。また、ネガマイシン誘導体の同がん細胞に対する細胞増殖抑制活性を WST -1 により評価した。

【結果】 *in vitro* レポーターアッセイにより複数のネガマイシン誘導体において、*TP53* ナンセンス変異に対するリードスルー活性が認められた。また、DMS-114 細胞において、ネガマイシン誘導体のリードスルー作用により完全長 p53 タンパク質の発現が確認された。さらに、ネガマイシン誘導体は当該細胞に対し、比較的高い細胞増殖抑制活性を示した。従って、ネガマイシン誘導体は *TP53* ナンセンス変異のリードスルー作用に基づく、がん化学療法剤となりうると考えられる。

リードスルー化合物による *TP53* ナンセンス変異の読み飛ばし

