

分子標的 XIAP は癌のアキレス腱か？

掛谷 秀昭

IAP (inhibitor of apoptosis protein) は進化的に良く保存された細胞死抑制因子で、アポトーシス実行に中心的な役割を果たすシステインプロテアーゼである caspase に直接結合してその活性を阻害する。Caspase 活性を阻害しアポトーシス耐性を付与する内在性因子は抗癌治療にとっては大きな問題である。ヒト IAP ファミリーの中で最も顕著な活性を有するのが XIAP (X chromosome-linked IAP) である。この度、1,000,000 化合物ライブラリーを用いて、非ペプチド型 XIAP 阻害剤 (polyphenylurea 誘導体: 1396-22, 34 など) が開発され, *in vitro*, *in vivo* モデルにおいて有効性が証明されたので紹介する。

紹介論文

- 1) Schimmer, A. D. et al. and Reed, J. C. Small-molecule antagonists of apoptosis suppressor XIAP exhibit broad antitumor activity. *Cancer Cell*. 5, 25-35 (2004). [The Burnham Institute, The Torrey Pines Institute for Molecular Studies, The Sidney Kimmel Cancer Center, NCI] ④～⑩

要旨

XIAP 阻害剤は、XIAP の BIR2 の部分と caspase-3/7 との結合を *in vitro* において阻害し、培養癌細胞に対しても幅広い殺細胞効果を示すとともに、Etoposide (VP16), Doxorubicin (DOX), taxol (Tax) などの既存の抗癌剤との顕著な併用効果を示した。さらに、本 XIAP 阻害剤はヒト腫瘍を移植したマウス Xenograft モデルにおいても正常組織にはほとんどダメージを与えることなく抗腫瘍効果を示したことから、XIAP は副作用の少ない選択的抗癌剤の開発のための重要な分子標的になるかもしれない。

参考論文

- 1) Huang, Y. et al. Antagonizing XIAP-mediated caspase-3 inhibition: Achilles' heel of cancers? *Cancer Cell*, 5, 1 (2004). [Weill Medical Collage of Cornell Univ.] ⑪
- 2) Bratton, S. B. and Cohen, G. M. Death receptors leave a caspase footprint that Smacs of IAP. *Cell Death Differ.* 10, 4(2003) [Univ. of Texas at Austin, Univ. of Leicester] ①
- 3) Harlin, H. et al. Characterization of XIAP-deficient mice. *Moll Cell Biol.*, 21, 3604 (2001) [Univ. of Chicago, NCI, & Univ. of Pennsylvania] ③
- 4) Deveraux, Q. L. and Reed, J. C. IAP family proteins-suppressors of apoptosis. *Genes & Dev.* 13, 239(1999) [The Barnham Institute]