

## ON01910 (Plk1 抑制剤) はガンに対する化学療法剤として有望か？

### 紹介論文

ON01910, a non-ATP-competitive small molecule inhibitor of Plk1, is a potent anticancer agent

Cancer Cell. 7, 275-86 (2005)

Kiranmai Gumireddy<sup>1, 3</sup>, M.V. Ramana Reddy<sup>1, 3</sup>, Stephen C. Cosenza<sup>1, 3</sup>, R. Boomi Nathan<sup>1</sup>, Stacey J. Baker<sup>1</sup>, Nabisa Papathi<sup>1</sup>, Jiandong Jiang<sup>2</sup>, James Holland<sup>2</sup> and E. Premkumar Reddy<sup>1, ,</sup>

Fels Institute for Cancer Research and Molecular Biology, Temple University School of Medicine, 3307 N. Broad Street, Philadelphia, Pennsylvania 19140

Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029

### 参考文献

- 1)Reddy, E.P., and Reddy, M.V.R. (2002a). Preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated sulfones for treating proliferative disorders. U.S. Patent No. 6541475.
- 2)Reddy, E.P., and Reddy, M.V.R. (2002b). Substituted styryl benzylsulfones for treating proliferative disorders. US Patent No. 6486210 B2.
- 3)Reddy, E.P., and Reddy, M.V.R. (2003).  $\alpha,\beta$ -unsaturated sulfones for treating proliferative disorders. US Patent No. 6599932 B1.

### 要旨

Plk-1(polo-like kinase 1)は多くの人由来の腫瘍で過剰発現していることが知られている。また、Plk-1 の活性化を阻害することが結果として、細胞周期を M 期で停止させ、アポトーシスを誘導することがわかっている。今回著者らは、ATP 非拮抗的に Plk-1 の活性を抑制する低分子化合物として ON01910 を見出した。本化合物は細胞レベルで細胞周期を M 期で停止させ、アポトーシスを誘導した。また、造血系への毒性、肝毒性そして神経毒性を引き起こすことなく mouse xenograft model において腫瘍の増殖を抑制した。

### 著者の見解

Plk1 は、細胞分裂において重要な役割を演じるものであることや、多くのガンで過剰に発現していることが知られており、ヒトのガンを移植したマウスのモデルで、ON01910 が Plk1 を強く抑制する（対象となったヒトのガンとしては、肝臓ガン、乳ガン、膵臓ガン等）ことが分かり、現在 Phase I 臨床試験中である。ON01910 は他の化学療法剤と併用すると強い効果があり、それ自体の毒性は低いため、他の化学療法剤に抵抗性の進行性のガンの治療に有用な可能性があるとしており、また、現在実施中の臨床試験でヒトへの使用について最適な方法がわかるだろうとしている。