

Plk1 活性阻害小分子から抗がん剤開発へ

渡辺信元

Plk1(polo like kinase1)は細胞分裂期に特異的に発現し分裂期の進行のさまざまな段階に重要な役割をもつリン酸化酵素である。Plk1 活性を阻害する小分子は細胞分裂阻害活性を有することが予想されるので、Plk1 は抗がん剤の標的分子のひとつとして注目されてきた。実際、いくつかのグループから最近 Plk1 特異的阻害剤が報告されてきている。それらを概説するとともに、最近報告されたマウスでの投与試験においても抗腫瘍活性を有する BI2536 について、その作用点などに関する知見を紹介する。

紹介論文

BI 2536, a Potent and Selective Inhibitor of Polo-like Kinase 1, Inhibits Tumor Growth In Vivo

M. Steegmaier, M. Hoffmann, A. Baum, P. Le'na'rt, M. Petronczki, M. Krs's'a'k, U. Gu'rtler, P. Garin-Chesa, S. Lieb, J. Quant, M. Grauert, G. R. Adolf, N. Kraut, J-M Peters, and W.J. Rettig
(Boehringer Ingelheim Austria GmbHなど)

Current Biology 17, 316-322(2007)

The Small-Molecule Inhibitor BI 2536 Reveals Novel Insights into Mitotic Roles of Polo-like Kinase 1

P. Le'na'rt, M. Petronczki, M. Steegmaier, B. Di Fiore, J. J. Lipp, M. Hoffmann, W.J. Rettig, N. Kraut and J-M. Peters (Res. Inst. Molecular Pathology, Austriaなど)

Current Biology 17, 304-315(2007)

要旨

細胞周期、特に分裂期キナーゼのシグナル経路の解明によって、新しい抗がん剤開発への道が開けつつある。真核生物の有糸分裂進行における様々な段階の中心的制御因子であるセリンスレオニン特異的リン酸化酵素、Plk1(Polo like kinase 1)は悪性腫瘍で高発現し、ヒトのがんの予後診断に利用されている。今回、Plk1 酵素活性を低ナノモル濃度で阻害する小分子 BI2536 を報告する。この化合物は様々な組織由来、様々な腫瘍関連遺伝子発現様式のヒトがん細胞株を分裂停止から細胞死へと誘導する強い活性をもつ。BI2536 は副作用の認められない量の静注でヌードマウスでのヒト腫瘍細胞の増殖を阻害し大きな腫瘍を退縮させた。処理された腫瘍では、細胞は分裂前中期で停止し、ヒストン H3 のリン酸化が蓄積し異常な紡錘体を有していた。分裂停止後に細胞が急速に細胞死することが免疫抗体法および非侵襲製性の診断法によって観察された。Plk1 阻害の治療への有効性を確認するため BI2536 は原発あるいは転移腫瘍をもつ患者での臨床治験に進んでいる。

参考論文

PLK1 Inhibitors: Setting the Mitotic Death Trap

S. Plyte and A. Musacchio, Current Biology 17, R280-R283 (2007)