

## 抗腫瘍薬の新規分子標的としての Cdc7 キナーゼ

渡辺信元

DNA 複製阻害剤は古くから抗腫瘍薬として用いられてきた。これは正常細胞に比べ癌細胞が DNA 複製期にある頻度が高いことを利用している。従って正常であっても、頻繁に増殖する細胞では、DNA 複製が抗腫瘍薬によって悪影響を受ける。このような、いわゆる副作用は癌化学治療において深刻な問題であり、癌細胞だけを適切に見分けその増殖を抑え細胞死を起こすような薬剤が待望されている。Cdc7 キナーゼは DNA 複製開始に必須なリン酸化酵素であり複製開始を阻害するが、複製伸長は阻害しない。従って、これまでの DNA 複製阻害剤とは異なり、一本鎖 DNA 部位を増加させず、DNA 損傷チェックポイントは活性化させない。Cdc7 阻害は正常細胞では S 期チェックポイントを活性化し分裂停止を引き起こすが、多くの癌細胞ではこのチェックポイントがないために分裂期停止を起こせず、その結果細胞死が起こる。今回、Cdc7 の特異的阻害剤 PHA-767491 が実際に DNA 複製開始を阻害し、種々の癌細胞で細胞死を誘導することが見出されたので紹介する。

### 紹介論文

A Cdc7 kinase inhibitor restricts initiation of DNA replication and has antitumor activity  
Montagnoli A., et al. & Santocanale, C.\*. (Nerviano Medical Sciences Oncology, Italy)  
Nature Chem. Biol., 4, 357-365 (2008)

### 要旨

Cdc7 は複製開始点を活性化して DNA 複製を開始させるのに必須なリン酸化酵素である。今回我々は Cdc7 の強い阻害剤である PHA767491 を生化学的及び細胞学的に解析し、さらに齧歯類における抗腫瘍活性を明らかにした。我々はこの化合物が DNA 複製を阻害し、DNA ヘリカーゼの Cdc7 依存リン酸化部位のリン酸化に影響を与えることを見出した。これまでの DNA 複製阻害剤とは異なり、PHA-767491 は複製開始点の活性化を阻害するが複製フォークの伸長は阻害せず、持続した DNA 損傷応答を引き起こさない。PHA-767491 は様々なタイプの癌細胞でアポトーシスを引き起こし、前臨床段階での腫瘍モデルでも腫瘍増殖阻害効果を示した。我々の知る限り、PHA-767491 は DNA 複製伸長でなく開始の制御機構に直接作用する初めての分子であり、この効果から Cdc7 キナーゼ阻害が抗ガン治療薬開発の新しい戦略となりうることが明らかになった。

### 参考論文

Stopping replication, at the beginning.  
Jackson, P.K. (Genentech Inc.) Nature Chem. Biol., 4, 331-332 (2008)