

Hsp70 小分子阻害剤による抗腫瘍効果

清水史郎

がんの撲滅のため、世界中で有効な外科療法、放射線療法そして化学療法の開発が進められている。化学療法では予め標的分子を設定し、スクリーニングを行うことも重要であるが、興味深い表現型を誘導する薬剤の標的分子を同定することで新たな分子標的を提示できるのがケミカルバイオロジー研究の醍醐味でもある。筆者らのグループは、以前、PES (2-phenylethynylsulfonamide : 別名 pifithrin- μ)がシスプラチン処理後の p53 のミトコンドリアへの蓄積とカスパーゼの切断を阻害することを報告していた。しかし、なぜ PES 処理がそのような表現型を誘導するのかは不明であった。今回、ビオチン化 PES を作製し、PES 結合タンパク質を同定した結果、Hsp70 であった。かつて、Hsp90 阻害剤として同定されたゲルダナマイシンが Hsp90 の機能解析に多大な貢献をしたように、PES が Hsp70 の機能解明のためのバイオプローブになる可能性があるので紹介する。

紹介論文

A small molecular inhibitor of inducible heat shock protein 70

Leu, J. I-J., et al., & George, D. L.*

(University of Pennsylvania, PA)

Mol. Cell, **36**, 15-27 (2009)

要旨

多機能でストレス誘導性の分子シャペロンである Hsp70 は、タンパク質の品質維持や正しい立体構造をとる手助けをする、という重要な役割を担っている。Hsp70 は多くのがんで発現が上昇しており、がんの生存や治療抵抗性に寄与している。今回の報告で、我々は PES (2-phenylethynylsulfonamide) が Hsp70 に対して特異的に相互作用し、結果として Hsp70 と co-chaperone や基質との結合を阻害することを見出した。培養がん細胞に PES を処理すると、タンパク質凝集、オートファジー破綻そしてリソソーム機能阻害を伴った細胞死が誘導される。さらに、Myc 誘導性のリンパ腫発症モデルマウスにおいて、PES 処理はがんの進展を抑制し、マウスの延命効果が認められた。PES が Hsp70 の関与するシグナル伝達を阻害するデータが示され、PES が Hsp70 機能解明のバイオプローブとしてだけでなく新たながん治療法開発の一助になる可能性が示唆された。

参考論文

Targeting HSP70 for cancer therapy

Galluzzi, L., et al., & Kroemer, G.*

(INSERM, France)

Mol. Cell, **36**, 176-177 (2009)