

## マイグラスタチン類縁体はファシンを標的として腫瘍転移を防ぐ

富田 康司

マイグラスタチン (migrastatin) は 2000 年、慶応大学の井本教授らにより腫瘍細胞の遊走を阻害する物質として放線菌から単離されたマクロライド系抗生物質である<sup>1)</sup>。その後 2004 年に、米国のグループにより種々のマイグラスタチン類縁体が合成された<sup>2)</sup>。本論文では、2004 年に報告された中で細胞遊走阻害活性が強く、生体内で安定であったマイグラスタチン類縁体の標的がアクチン線維の束化タンパク質であるファシンであることを示す。マイグラスタチン類縁体はファシンのアクチン結合を阻害し、*in vivo* で腫瘍転移を抑制することが明らかになった。今回の知見は、ファシンが抗転移薬の新たな創薬ターゲットとなりうることを示している。

### 紹介論文

Migrastatin Analogues Target Fascin to Block Tumor Metastasis.

Lin Chen,<sup>1\*</sup> Shengyu Yang,<sup>1\*</sup> Jean Jakoncic,<sup>2</sup> J. Jillian Zhang,<sup>1</sup> and Xin-Yun Huang<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, Cornell University Weill Medical College, New York

<sup>2</sup> Brookhaven National Laboratory, National Synchrotron Light Source, Upton, New York

*Nature*, Vol 464,1062-1066 (2010)

### 要旨

腫瘍の転移は、がん患者に最も多くみられる死因であり、腫瘍転移を防ぐ新たな治療薬の開発は急務である。マイグラスタチンは放線菌が生産する天然物質であり、マクロケトンなどの合成マイグラスタチン類縁体は、転移性腫瘍の細胞移動、浸潤、転移に対する強力な阻害剤である。本研究では、このようなマイグラスタチン類縁体が、アクチンフィラメント束化タンパク質であるファシンを標的とし、その活性を阻害することを示す。X線結晶構造解析により、マイグラスタチン類縁体がファシン上のアクチン結合部位の1つに結合することが明らかになった。今回の結果から、ファシンのようなアクチン細胞骨格タンパク質が、がん治療のための新たな標的分子として探索の対象となりうることを示され、微小管タンパク質チューブリンに対しても同様のことが考えられる。

### 参考論文

1) Migrastatin, a New Inhibitor of Tumor Cell Migration from *Streptomyces* sp. MK929-43F1.

*J. Antibiot.* 53, 1130-1136 (2000)

2) The Migrastatin Family: Discovery of Potent Cell Migration Inhibitors by Chemical Synthesis.

*J. Am. Chem. Soc.* 126, 11326-11337 (2004)