

ROS へのストレス応答を標的とする低分子化合物によるがん細胞の選択的殺作用

原 秀太

核内ホルモンとペプチドを結合させた複合体を作製することにより、ある組織にはホルモンを選択的に到達させ、かつ他の組織におけるホルモンの副作用は起こさない、という新たな治療法が可能である。本研究では、メタボリックシンドロームに有効な核内ホルモンであるエストロゲンと、ペプチドである GLP-1 を結合させた GLP-1-エストロゲン複合体を作製して、高脂肪食負荷肥満マウスに投与したところ、個々のホルモン投与以上に体重減少とメタボリックシンドロームの改善効果が認められたことを示す。この複合体は、GLP-1 受容体が発現している標的組織のエストロゲン作用を選択的に活性化し、さらに GLP-1 自体の代謝改善作用も促進した。この複合体は GLP-1 受容体が発現していない子宮や乳腺には到達しないため、エストロゲンの副作用である生殖内分泌毒性や癌の増殖促進作用は起こさなかった。本研究は、「ペプチドを用いて小分子をある組織にのみ選択的に到達させ相乗的効果を狙う」という治療戦略を、メタボリックシンドロームの治療に応用した一例と言える。本研究で報告する GLP-1-エストロゲン複合体は糖尿病や肥満に対する新たな治療法になりうるが、同様の概念で他の疾患の治療に対してもさまざまなペプチドとホルモンを組み合わせた複合体を用いること事ができる可能性があり大変興味深いので紹介する。

紹介論文

Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome.

Finan B, Yang B, Ottaway N, Stemmer K, Müller TD, Yi CX, Habegger K, Schriever SC, García-Cáceres C, Kabra DG, Hembree J, Holland J, Raver C, Seeley RJ, Hans W, Irmiler M, Beckers J, de Angelis MH, Tiano JP, Mauvais-Jarvis F, Perez-Tilve D, Pfluger P, Zhang L, Gelfanov V, Dimarchi RD, Tschöp MH.

Nat Med. Published online, Nov 11, 2012.

要旨

慢性疾患の治療には多剤を用いたアプローチが必要になることが多く、例えば 2 型糖尿病の場合しばしば、インスリン抵抗性とインスリン分泌低下に対する薬剤の両方が必要である。このグループは以前、GLP-1 受容体とグルカゴン受容体の両方のアゴニストになるペプチドを作製し、高脂肪食負荷マウスの体重と代謝の正常化に有効であることを示したが、本研究では核内受容体ホルモンを用いた多剤アプローチについて報告する。

エストロゲンは、視床下部におけるレプチン様作用によりエネルギー消費と摂食行動を調節して、肥満・2 型糖尿病に有用であることが繰り返し示されている。しかし、エストロゲンは生殖内分泌毒性および腫瘍促進作用のために臨床的な応用は限られている。そこで、組織特異的作用を持つ選択的エストロゲン受容体調節薬 (selective estrogen receptor modulators; SERMs) が用いられてきたが、それにも毒性の懸念やメカニズム不明の点がある。本研究では、エストロゲンを選択的にある組織だけに到達させるペプチドを用いた別の方法を報告する。