

薬剤併用相乗効果の作用機構の解析

早瀬 大貴

薬剤併用相乗効果によって薬剤の投与濃度を減らし、選択性をあげることができる。当研究室では細胞ベースのスクリーニングを数多く行っており、薬剤の組み合わせの探索は、化合物を混ぜるだけで、スクリーニング手法としては大きく変わらない。しかしながら単純に化合物を混ぜるだけでは膨大な数のスクリーニングを行うことになってしまう。薬剤併用相乗効果の作用機構を解明することで、こういった薬剤の組み合わせが相乗効果を生み出しやすいかがわかり、併用薬剤の探索を行う上で重要な知見となることが期待されるため、本論文を紹介することとした。

紹介論文

Systems-pharmacology dissection of a drug synergy in imatinib-resistant CML

Georg E Winter *et al.* & Giulio Superti-Furga

CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna

Nature Chemical Biology, **8**, 905-912 (2012)**要旨**

BCR-ABL^{T315I} ゲートキーパー変異の発生は、慢性骨髄性白血病(CML)の治療における最も困難な課題の一つである。いくつかのBCR-ABL阻害剤は、複数のターゲットと多面的な効果を持っているため、併用することで相乗効果を示す可能性がある。これらの阻害剤の併用効果を検証し、BCR-ABL^{T315I} 変異を有している CML 細胞に対してだけ danusertib と bosutinib との間に強力な相乗効果があることを見いだした。根本的なメカニズムを解明するために、phosphoproteomics、transcriptomics、chemical proteomics を含むシステムレベルの解析を行い、両化合物はBCR-ABLのMAPK経路を標的として、c-Mycの活性を抑制することを明らかにした。さらに danusertib や bosutinib の代わりにMAPK阻害剤を用いることでも相乗効果を模倣できることを明らかにした。このように、ゲノム解析とプロテオーム解析技術の組み合わせは、併用薬剤の作用機構の解析に有効であることが示された。

参考論文

Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity

Joseph Leha'r *et al.* & Alexis A Borisy

CombinatoRx Inc., Cambridge, Massachusetts, USA.

Nature Biotechnology, **27**, 659-666 (2009)