

変異型 IDH2 を標的とした白血病細胞の分化誘導

河村 達郎

ヒト急性前骨髄性白血病 (APL) の治療薬としてオールトランスレチノイン酸 (ATRA) が奏効したこともあり、がんの分化誘導療法は以前から脚光を浴びてきた。当研究室でも HL60 細胞の分化誘導物質の探索が行われている。

本研究で筆者らは、ある種のがんで高頻度に発現するイソクエン酸脱水素酵素 2 (IDH2) の機能獲得型変異体に着目して特異的阻害剤を開発し、この阻害剤が白血病細胞の分化を誘導すること、さらに IDH2 変異体が抗がん剤の標的分子になる可能性を示した。 *In vitro* の酵素アッセイと X 線結晶構造解析、メディシナルケミストリーの手法による構造最適化を組み合わせた薬剤開発プロセスは決して新しいものではない。しかし、結果的に nM レベルで効果を示す強力な阻害剤を開発し、変異型 IDH2 を標的とした新たな抗がん剤の開発への道筋を示した本研究は、創薬を目指したケミカルバイオロジー研究を展開する我々にとっても参考になると考え、紹介することとした。

紹介論文

“Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation”,
Wang F. *et al.* & Yen K.E., *Science* **340**, 622-626, 2013

要旨

ヒトのがんの多くで、イソクエン酸脱水素酵素 1, 2 (IDH1, IDH2) をコードする遺伝子に点突然変異が認められる。これは酵素の活性部位のアミノ酸置換を伴う機能獲得型変異であり、この変異型 IDH1, IDH2 の機能によりがん代謝産物である (R)-2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) の蓄積と分泌が引き起こされる。本研究で筆者らは、がん細胞で発現する IDH2/R140Q 変異体の強力かつ選択的阻害剤 AGI-6780 を開発した。AGI-6780 と IDH2/R140Q の複合体の結晶構造解析により、AGI-6780 は 2 量体形成する IDH2/R140Q の境界のアロステリック部位に結合することが明らかとなった。また、酵素学的解析から AGI-6780 はアロステリックに作用する slow-tight binding inhibitor であることが示された。さらに、AGI-6780 は *in vitro* で赤白血病 TF-1 細胞および初代ヒト急性骨髄性白血病細胞の分化を誘導した。本研究は、IDH2/R140Q 変異体の阻害剤ががんの分化誘導療法に応用可能である可能性を示唆している。

参考論文

“What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer”,
Losman J.A. & Kaelin W.G. Jr., *Genes Dev.* **27**, 836-852, 2013