

がん代謝を標的にした核内受容体 LXR インバーシアゴニストの開発

川谷 誠

多くのがん細胞では解糖系 (Warburg 効果) とそれに続く de novo 脂質生成が亢進し、旺盛な増殖を支えている。これらの経路にかかわる酵素をターゲットにした抗がん剤の開発が近年盛んに行われているが、あまりうまくいっていない。その理由として、正常細胞の代謝とがん細胞の代謝を区別することが難しい点 (副作用) や十分な薬効が得られない点 (弱い抗がん活性) などがあげられる。Liver-X-receptors (LXR α および LXR β) はコレステロール代謝物をリガンドとする核内受容体で、最近、解糖系や脂質生成にかかわる酵素群の発現を調節していることが明らかになってきた。本紹介論文では、LXR インバーシアゴニスト (逆作動薬、核内受容体の内因性活性まで阻害する薬剤のこと) が、がん特異的な代謝を阻害して抗腫瘍効果を示すことを報告する。本論文は、代謝経路に直接かかわる酵素ではなく、それらの発現を調節している転写因子を薬剤の標的にしている点が興味深い。

紹介論文

Broad anti-tumor activity of a small molecule that selectively targets the Warburg effect and lipogenesis.

Flaveny C. A. et al., and Burris T. P. (Saint Louis University, USA; etc)

Cancer Cell, 28, 42-56 (2015)

要旨

がん細胞は好氣的解糖 (Warburg 効果) を示し、de novo 脂質生成の依存度が高く、それが旺盛な増殖を支えている。核内受容体 Liver-X-receptor (LXR) は解糖系や脂質生成の主要な遺伝子群の発現を直接制御する。がん特異的な代謝機構を阻害するために、我々は LXR のインバーシアゴニスト SR9243 をデザインした。SR9243 は LXR とその corepressor との相互作用を増強させることで LXR の転写活性を阻害する。がん細胞において、SR9243 は解糖系および脂質生成関連遺伝子の発現を阻害することにより、Warburg 効果や de novo 脂質生成を阻害し、アポトーシスを誘導した。また、SR9243 は体重減少や肝毒性、炎症反応を引き起こすことなく抗腫瘍効果を示した。これらの結果は、LXR インバーシアゴニストががん治療に有効である可能性を示唆する。

参考論文

Lin C.-Y. and Gustafsson J.-A. Targeting liver X receptors in cancer therapeutics. **Nat Rev Cancer**, 15, 216-224 (2015)