

天然化合物 SF2312 が解糖系の酵素 enolase の阻害剤であった。

近藤恭光

がん分子標的治療の新たな戦略として、がん抑制遺伝子の欠失に伴って起こるパッセンジャー遺伝子の欠失によるがん細胞の脆弱性を活用することが提唱されている。グリオブラストーマ(膠芽細胞腫)の一部において、1p36 の同型接合型欠失(homozygous deletion)によりがん抑制遺伝子の欠失とともに解糖系の酵素である enolase1 (ENO1)が欠失している。enolases は、ヒトでは3つのサブユニットがあり、ENO1 が欠失しているグリオブラストーマでは、enolase2 (ENO2)がその機能を代用している。ENO2 の阻害剤を開発することにより、正常細胞には毒性がなく、ENO1 を欠失するグリオブラストーマにのみ毒性を示す抗がん剤が開発できると考えた。そこで、ヒトの ENO2 の結晶構造と enolase の阻害剤として知られている PhAH とのドッキングモデル研究から、より阻害活性を上げると考えられた PhAH の誘導体が、天然化合物 SF2312 として 1986 年に報告されている化合物であった。SF2312 を合成したところ、ENO2 を PhAH よりも強く阻害し、ENO1 を欠失したグリオブラストーマに細胞毒性を示すことを明らかにした。

紹介論文

SF2312 is a natural phosphonate inhibitor of enolase

Paul G Leonard, Nikunj Satani, *et al.*, Ronald A DePinho and Florian L Muller (Department of Cancer Systems Imaging, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas)
Nature Chemical Biology **12**, 1053-1058 (2016).

要旨

Despite being crucial for energy generation in most forms of life, few if any microbial antibiotics specifically inhibit glycolysis. To develop a specific inhibitor of the glycolytic enzyme enolase 2 (ENO2) for the treatment of cancers with deletion of ENO1 (encoding enolase 1), we modeled the synthetic tool compound inhibitor phosphonoacetohydroxamate (PhAH) into the active site of human ENO2. A ring-stabilized analog of PhAH, in which the hydroxamic nitrogen is linked to C α by an ethylene bridge, was predicted to increase binding affinity by stabilizing the inhibitor in a bound conformation. Unexpectedly, a structure-based search revealed that our hypothesized backbone-stabilized PhAH bears strong similarity to SF2312, a phosphonate antibiotic of unknown mode of action produced by the actinomycete *Micromonospora*, which is active under anaerobic conditions. Here, we present multiple lines of evidence, including a novel X-ray structure, that SF2312 is a highly potent, low-nanomolar inhibitor of enolase.

参考論文

Passenger deletions generate therapeutic vulnerabilities in cancer.

Florian L Muller, Simona Colla, Elisa Aquilanti, *et al.* and Ronald A DePinho (Department of Genomic Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas)
Nature **488**, 337-342 (2012).