

がん治療の新規分子標的として注目された MTH1 の過去・現在

河村 達郎、川谷 誠

がん細胞は正常な細胞に比べて活性酸素種 (ROS) の基礎レベルが高く、ROS により生じた酸化ヌクレオチド加水分解酵素 MTH1 の阻害に対して脆弱であるとの Helleday らの論文が 2014 年の *Nature* 誌に掲載された。実際にこの論文では、TH588 などの初期の MTH1 阻害剤や MTH1 のノックダウンが様々ながんに対して *in vitro*, *in vivo* で抗がん活性を示すデータが示され、MTH1 はがん治療の新規分子標的として一躍脚光を浴びるようになった。しかしその後、我々を含めたアカデミアおよび製薬企業の複数の研究グループが、構造の異なる MTH1 阻害剤を相次いで開発したもののいずれも顕著な抗がん活性を示さず、さらに MTH1 をノックダウンあるいはノックアウトしても抗がん活性は認められなかったことから、MTH1 ががん細胞の生存に必須であるという Helleday らの主張は誤りであるとの見方が強まっている。Helleday らが誤った結論を導き出した原因は、阻害剤および siRNA のオフターゲットの見落としであるが、これはケミカルバイオロジーにより疾患の新規分子標的の発見を目指す我々にとっても常に注意すべき点であり、MTH1 阻害剤に関する一連の研究は非常に良い教訓となる。

本日の New Journal Club では、2014 年の Helleday らの論文およびそれ以降に開発されてきた主要な MTH1 阻害剤の論文を紹介する。

Studies on MTH1 as Molecular Target for Cancer Therapy – Past and Present -

Tatsuro Kawamura, Makoto Kawatani

In 2014, Helleday claimed MTH1 as a new target to selectively kill cancer cells by preventing the incorporation of oxidized nucleotides into the DNA. Motivated by Helleday's research on the first MTH1 inhibitors, both industrial and academic researchers including us developed a structurally distinct series of MTH1 inhibitors. However, newly developed MTH1 inhibitors with sub-nanomolar to nanomolar potency or MTH1 knockdown did not show anti-cancer effects in recent studies, suggesting that the anti-cancer effects of MTH1 inhibitors and MTH1 knockdown in Helleday's initial study were due to off-target effects.

In the new journal club, we will present the series of studies on MTH1 inhibitors, which illustrate the potential risks of off-target effects of small-molecule chemical tools and RNAi reagents.