

Gboxin は神経膠芽腫を標的にした酸化的リン酸化阻害剤である

川谷 誠

細胞呼吸の中心的な役割を担うミトコンドリアの酸化的リン酸化 (OXPHOS) は、かつて抗がん剤の標的にはふさわしくないと考えられていた。しかし近年、がん代謝機構の解明が進み、いくつかのがん種で OXPHOS 阻害剤の有効性が示された。現在、IACS-010759 や BAY87-2243、VLX600 などの OXPHOS 阻害剤が悪性リンパ腫や固形がんを対象に臨床試験が進行中である。

紹介論文では、悪性度が極めて高く有効な治療法が未だ確立されていない神経膠芽腫 (グリオブラストーマ) の増殖を特異的に阻害する Gboxin について報告する。ビオチン化プローブを用いた検討から、Gboxin の標的分子が呼吸鎖複合体 V であることを明らかにし、マウスモデルで優れた抗腫瘍効果があることを示す。さらに、Gboxin が正常細胞に毒性を示さないメカニズムとして、ミトコンドリア膜透過性遷移孔 (mPTP) が関与していることを明らかにする。

紹介論文

Gboxin is an oxidative phosphorylation inhibitor that targets glioblastoma.

Yufeng Shi, et al., and Luis F. Parada

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA, etc.

Nature, 567, 341-346 (2019)

要旨

Cancer-specific inhibitors that reflect the unique metabolic needs of cancer cells are rare. Here we describe Gboxin, a small molecule that specifically inhibits the growth of primary mouse and human glioblastoma cells but not that of mouse embryonic fibroblasts or neonatal astrocytes. Gboxin rapidly and irreversibly compromises oxygen consumption in glioblastoma cells. Gboxin relies on its positive charge to associate with mitochondrial oxidative phosphorylation complexes in a manner that is dependent on the proton gradient of the inner mitochondrial membrane, and it inhibits the activity of F_0F_1 ATP synthase. Gboxin-resistant cells require a functional mitochondrial permeability transition pore that regulates pH and thus impedes the accumulation of Gboxin in the mitochondrial matrix. Administration of a metabolically stable Gboxin analogue inhibits glioblastoma allografts and patient-derived xenografts. Gboxin toxicity extends to established human cancer cell lines of diverse organ origin, and shows that the increased proton gradient and pH in cancer cell mitochondria is a mode of action that can be targeted in the development of antitumour reagents.