

## ミトコンドリア C1 代謝を標的とした新規抗癌剤のシステムの創薬展開

浅井 歩<sup>1,2,3,\*</sup>, 小関 準<sup>1,\*</sup>, 今野 雅允<sup>2</sup>, 西田 尚弘<sup>3</sup>, 川本 弘一<sup>3</sup>, 三代 雅明<sup>3</sup>, 野口 幸蔵<sup>3</sup>, 佐藤 太郎<sup>2</sup>, 土岐 雄一郎<sup>3</sup>, 森 正樹<sup>3</sup>, 石井 秀始<sup>1</sup>

1)大阪大学大学院 医学系研究科 癌創薬プロファイリング学; 2)大阪大学大学院 医学系研究科 先進癌薬物療法開発学; 3)大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学.

(\*these authors contributed equally to this work)

### 【背景・目的】

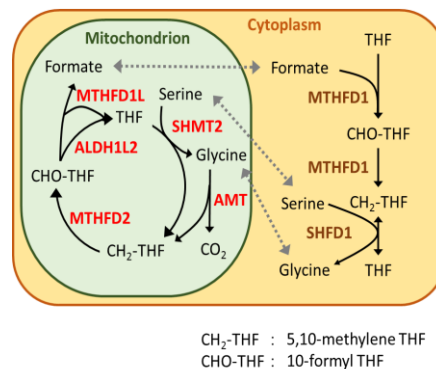
私達の研究グループでは、疾患の多様性をゲノム、幹細胞、代謝の多層的なアプローチで研究を進め、癌の FHIT (a diadenosine triphosphate hydrolase) および ncRNA 等の同定と解析、さらにはエピゲノム創薬および核酸医薬品の創出など、C1 代謝の癌研究に関わってきた。ここに、生体内における葉酸代謝は、アミノ酸やヌクレオチドなどの分子にメチル基、メチレン基、メテニル基といった 1 つの炭素を転移するための重要な役割を担っているため、One-Carbon(C1) 代謝と呼ばれている。この葉酸代謝の役割の一つとして DNA の合成や修復機能が知られていることから、これまで抗癌ターゲットとして注目されてきた。しかしながら葉酸代謝は、癌細胞に限らず正常細胞においても必須であるため、“葉酸量の低下” 及び、結果として生じる“DNA 合成やメチル化の低下” は疾病制御において厄介な負の影響を及ぼすことも知られている。この課題を克服するために、医科学研究に関わるビッグデータとして臨床検体での酵素遺伝子発現量と生存期間の情報を用いて、数理的統計的に遺伝子発現量と疾患予後の相関を解析し、生体反応経路を考慮することで、副作用が少なく最も有効的な創薬標的を同定することを研究の目的とした。更に、同定した標的タンパク質に対する阻害剤候補化合物を *in silico* 創薬技法を駆使して探索することを目的とした。このように、医学に関わる ‘wet’ な課題を、データ駆動型研究として ‘dry’ な対象として系統的に解決を試みるのが本研究の意義である。

### 【手法】

発現量と予後との相関を考慮するために、大腸癌(GSE17536; N=177)と肺腺癌(GSE31210; N=226)の 2 癌種のデータベースを用いて検証した。既存の生体反応経路を考慮して隣接する複数の遺伝子発現量と予後の相関を考慮することで、発現量抑制(タンパク質の不活性化)により最も予後改善がみられる反応経路を同定する。同定された反応経路上の酵素タンパク質に対して、ナミキ化合物データ(約 500 万化合物)から *in silico* スクリーニングを実施することにより候補化合物を抽出し、抽出化合物の構造活性相関とタンパク質構造解析から、薬物構造の最適化に取り組む。

### 【結果】

私達の遺伝子発現量と予後との相関解析により、図のようなミトコンドリア内に存在するテトラヒドロ葉酸(THF)を中心とした環状反応経路上の酵素である SHMT2, MTHFD2, ALDH1L2 が非常に有効な創薬ターゲットである可能性が見出された。環状反応では別な抜け道となる反応経路が存在しない限り、一つの障害で経路全体の活性低下が期待できるためである。私達は現在、SHMT2, MTHFD2, ALDH1L2 に対する阻害剤候補化合物の *in silico* スクリーニングを実施している。その結果については、当日ポスターにて発表する。



☒ THF を中心としたミトコンドリア代謝