

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「転写機能をターゲットとした創薬」
(非小細胞性肺がんを標的とするNrf2活性阻害剤 ‘Chemo-sensitizer’ の開発)
2. 研究開発代表者： 山本 雅之 (国立大学法人 東北大学 大学院医学系研究科)
3. 研究開発の成果

肺がんは我が国の死因の第一位であり、非小細胞性肺がんがその9割を占める。これまでの国際的な報告から、30%以上の非小細胞性肺がん症例において、転写因子 NRF2 活性化が認められている。われわれは以前に、NRF2 が、がん細胞の抗がん剤や放射線に対する抵抗性を増強すること、また、がん細胞の増殖に有利な代謝環境の実現に重要な役割を果たしていることを明らかにした。このことから、NRF2 の機能阻害は化学療法や放射線療法において、抗がん剤や放射線に対するがん細胞の感受性増強効果があること、すなわち、NRF2 阻害剤は Chemo-sensitizer として有効であり、また細胞増殖抑制効果も発揮することが期待される。本研究では、非小細胞性肺がんの強力な予後因子である NRF2 の機能阻害剤を開発し、NRF2 の恒常的安定化が認められる多くの肺がん症例の術後化学療法・放射線療法の際に Chemo-sensitizer として使用できるようにすることを目指した。

平成 26 年度は、NRF2 活性化を伴うヒト肺がん細胞株 A549 における NRF2 転写活性化の阻害を指標としたスクリーニングを実施した。そこで、平成 27 年度は、スクリーニングによって得られた NRF2 阻害剤候補化合物の検討を行った。スクリーニングおよびその後の化合物骨格の検討により、既知の天然物 2 種 (化合物 E 誘導体と化合物 F 誘導体) および新規骨格を持つ化合物 2 種 (#11 と #12) を同定した。新規骨格化合物 2 種については、誘導体をそれぞれ 9 種類、3 種類合成し、NRF2 阻害における責任骨格の評価系を立ち上げた。現在、これらの誘導体を用いて化合物の最適化を進めている。

化合物 F の最適化化合物である化合物 H の検討を進めたところ、化合物 H は NRF2 活性化を伴うヒト肺がん細胞株 A549 および食道がん細胞株 KYSE70 において、約 30-40 nM という低濃度で NRF2 のタンパク質の蓄積を阻害する効果を有することが明らかとなった。次に、化合物 H が Chemo-sensitizer としての効果を有するかを検証するために、免疫不全マウスを用いたゼノグラフトモデルで評価を行った。免疫不全マウスであるヌードマウスに A549 細胞を移植し、腫瘍を形成させた。腫瘍が 100 mm³ に達した後、化合物 H 経口投与し、腫瘍における NRF2 タンパク質量をイムノプロットにて検出したところ、化合物 H 投与群においては NRF2 タンパク質の著明な減少が確認できた。さらに、溶媒のみ、化合物 H 単独投与、抗がん剤シスプラチン単独投与、化合物 H とシスプラチン同時投与を 2 週間連続で実施したところ、化合物 H とシスプラチンの同時投与群で、それぞれの単独投与よりも、がんの退縮効果が増強された。この際、わずかな体重減少がみられたものの、肝障害マーカーや腎障害マーカーの上昇はみられなかった。このことから、化合物 H に抗がん剤に対する感受性を増強させる Chemo-sensitizer 効果があることが示された。

NRF2 阻害剤候補化合物のさらなる詳細な検討を行うために、肺がんモデルマウスの作出を行った。活性化型 Kras および変異型 Nrf2 の発現を肺特異的に誘導することによって、マウスの肺に Nrf2 活性化を伴う腫瘍を形成させることができた。今後、この腫瘍において、抗がん剤耐性の有無を検証する。抗がん剤耐性がみられた場合、このモデルマウスを用いて化合物 H および新規骨格化合物 (#11 と #12) の効果を検証する予定である。