

γチューブリン特異的阻害剤と がん治療への応用

筑波大学 生命環境系

教授 白井 健郎

2023年11月14日

がんの年次推移

年次推移のまとめ

- **がんの罹患数と死亡数は、人口の高齢化を主な要因として、ともに増加し続けている。**
- 人口の高齢化の影響を除いた年齢調整率で見ると、がんの罹患は2010年前後まで増加しその後横ばい、死亡は1990年代半ばをピークに減少している。
- がんの生存率は多くの部位で上昇傾向にある。

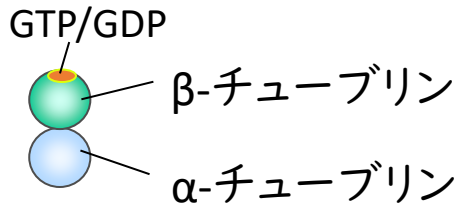
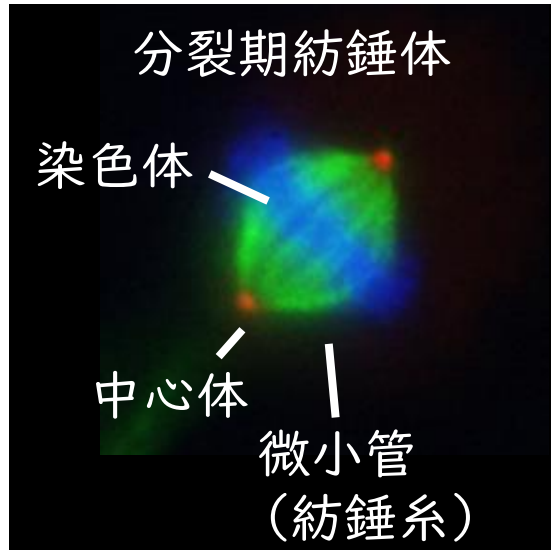
出典「国立がん研究センターがん情報サービス」

がんの標準治療（一部）

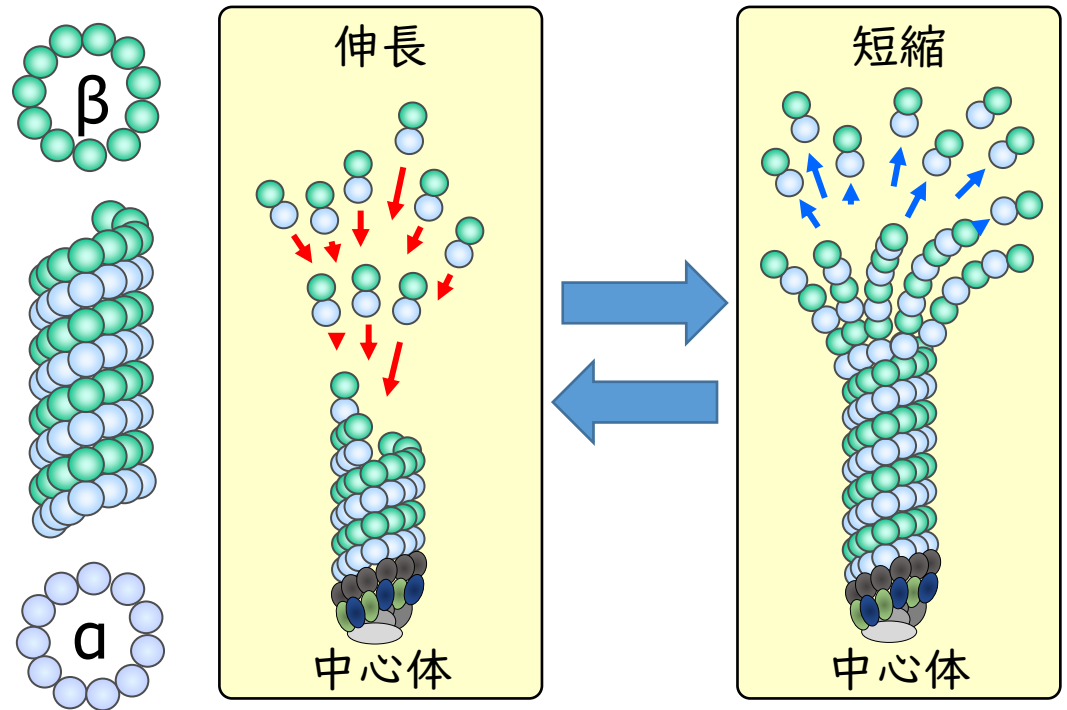
乳がん	AC（アドリアシン+エンドキサン）+タキソール
卵巣がん	TC（タキソール+カルボプラチン）
胃がん	Weekly PTX, Weekly PTX+RAM（ライザムラ）
食道がん	シスプラチン+5-FU+ドセタキセル
膵がん	GnP（ゲムシタビン・ナブパクリタキセル）

日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group: JCOG）の
HP (<https://jcog.jp/profile/greeting/>) より、微小管作用薬を用いた化学療法のみ抜粋

微小管の機能

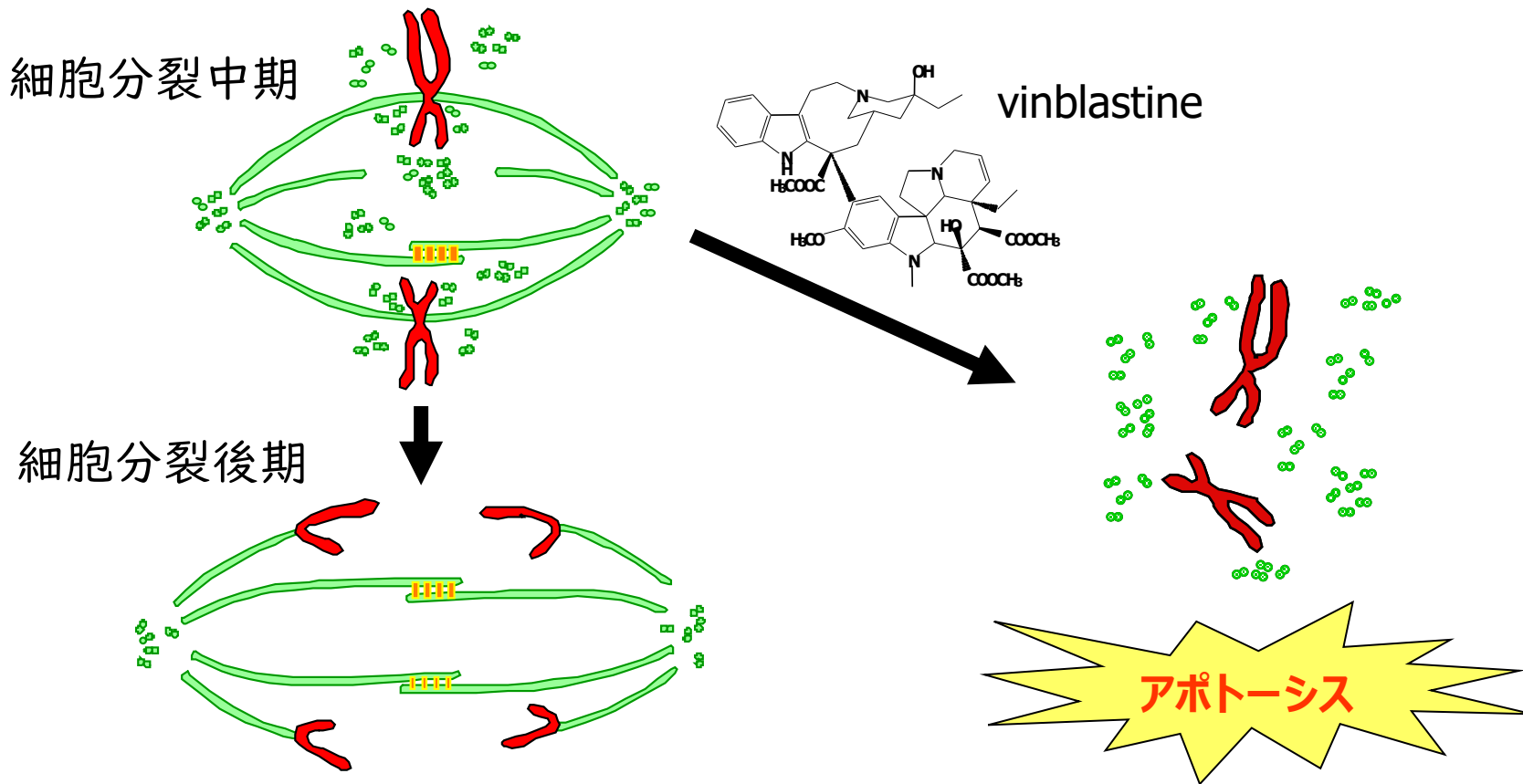


微小管は α/β -チューブリンが重合・脱重合することで長さを調節し、機能している

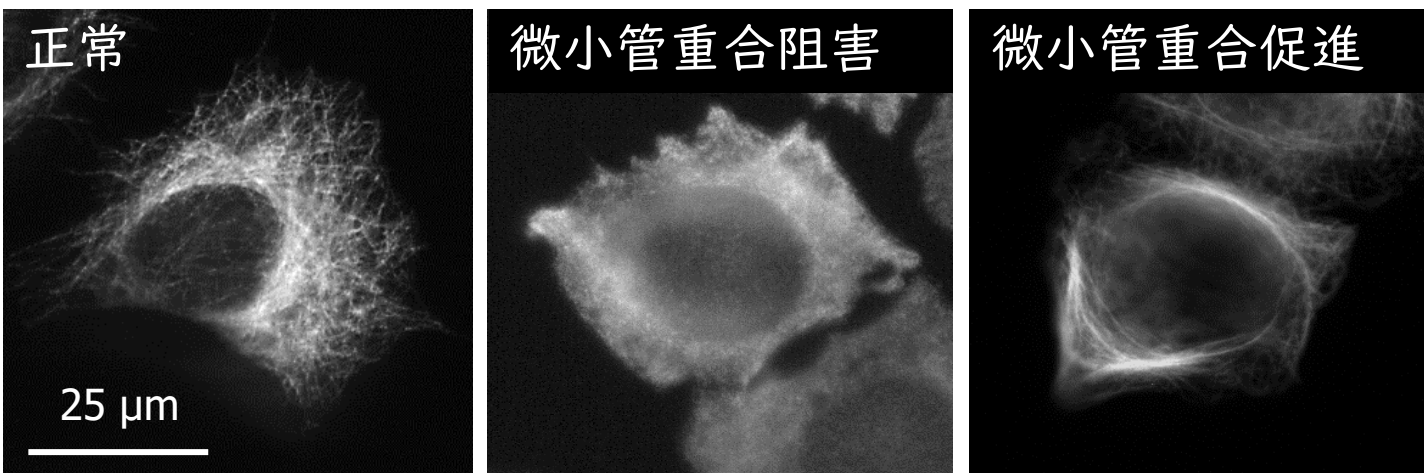


微小管作用薬の作用機序

紡錘体構造を壊し、細胞分裂できないようにする

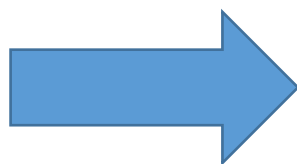


微小管作用薬による副作用



間期の微小管構造も破壊する

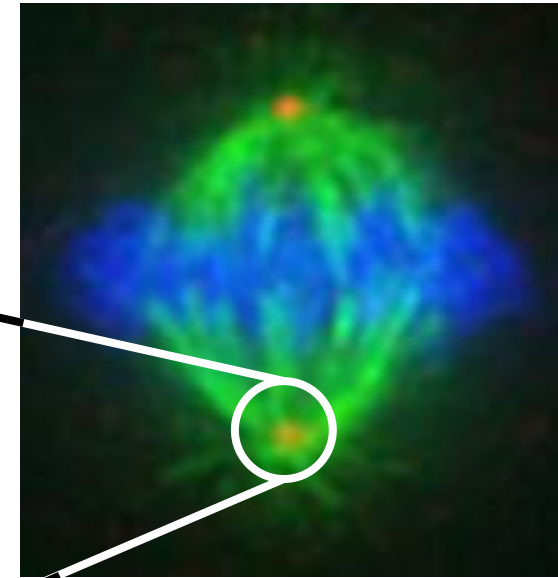
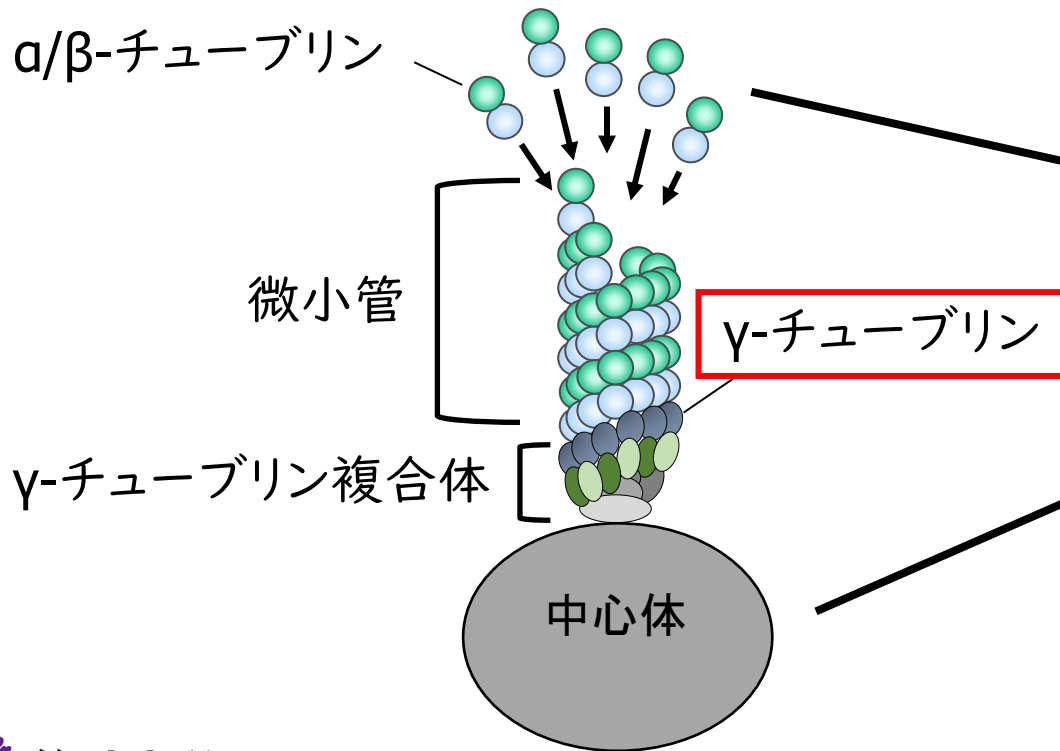
末梢神経痛などの副作用が発現?



間期の微小管構造を破壊しない
微小管作用薬を開発

新しいがん標的分子 γ -チューブリン

- チューブリンスーパーファミリーの一つ
- 細胞内での微小管伸長の起点



新しいがん標的分子 γ -チューブリン

脳腫瘍・肺がん・肝細胞癌で高発現

Neurochem Res, **32**, 1387 (2007)
Saudi J Biol Sci, **29**, 3519 (2022)
Medical Oncology, **40**, 96 (2023)

浸潤を促進

Nature, **510**, 167 (2014)

細胞分裂期で活性化

J Cell Sci, 107, 2825 (1994)

抗がん活性

低い副作用

副作用の少ないがん標的分子として有望

γ-チューブリン阻害剤の開発

Glaziovianin A

微小管動態阻害剤

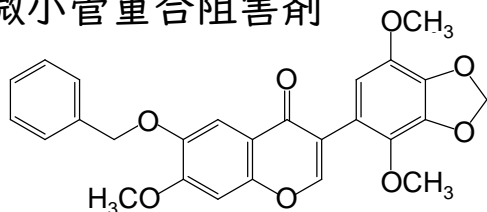


O⁶-benzyl glaziovianin A

微小管重合阻害剤

特開2014-267073

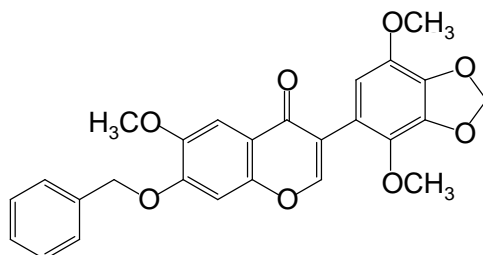
微小管重合阻害剤



Bioorg Med Chem, **24**, 5639 (2016)

Gatastatin

世界初の γ-チューブリン阻害剤



Nat Commun, **6**, 8722 (2015)

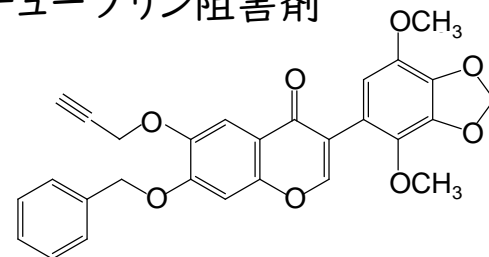
Gatastatin G2

高活性・特異性の第二世代

γ-チューブリン阻害剤

特許第6849229号

γ-チューブリン阻害剤



ACS Med Chem Lett, **11**, 1125 (2020)

α,β-tubulin

特異性

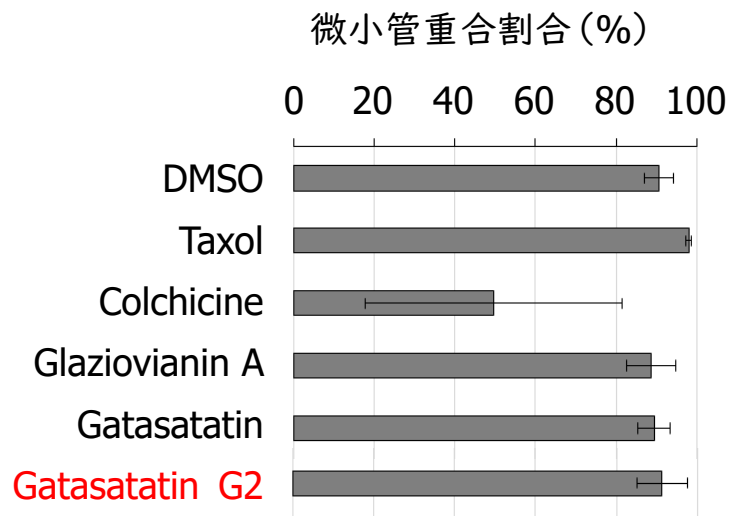
γ-tubulin

γ-チューブリン特異的阻害剤の開発に成功

Gatastatin G2 の特徴

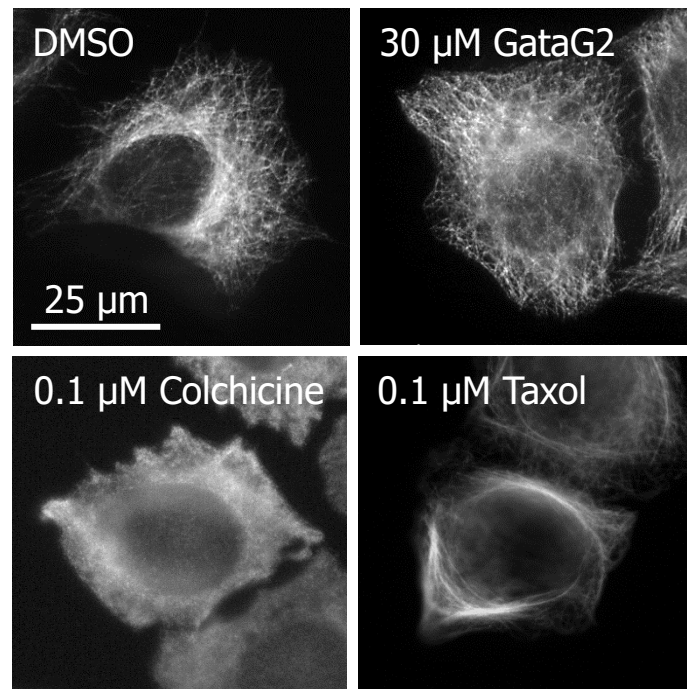
- 細胞毒性 (HeLa細胞)
IC₅₀ 0.80 ± 0.19 μM

- 試験管内微小管重合阻害



微小管重合に対する影響はない

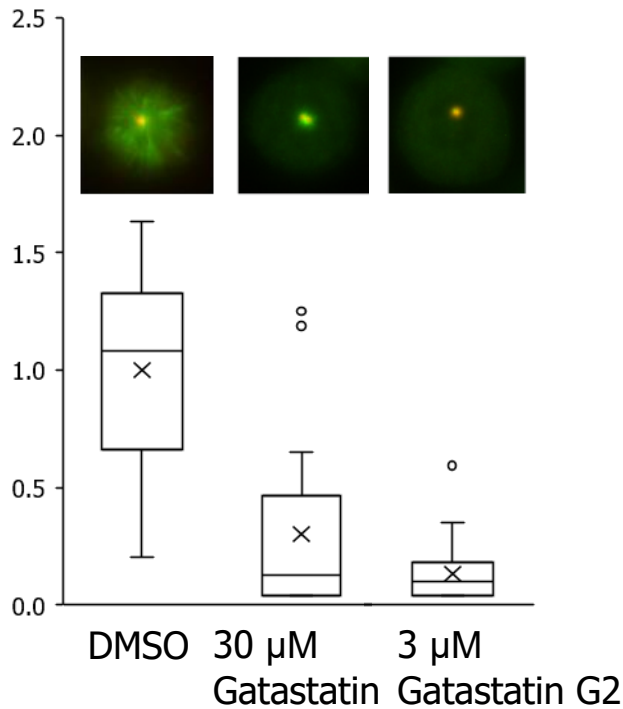
- 細胞内微小管形態変化



細胞内微小管ネットワークを破壊しない

Gatastatin G2 の特徴

- 中心体からの微小管伸長

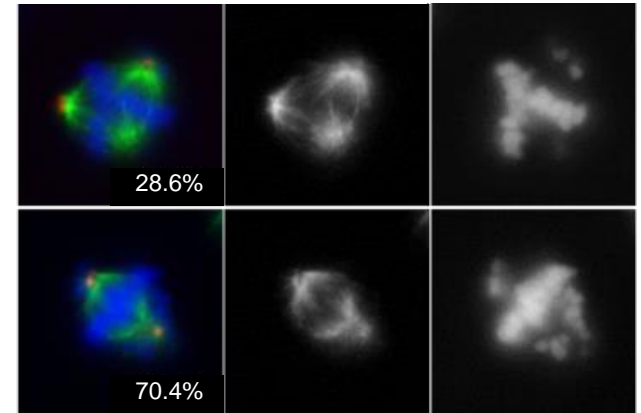


γ-チューブリンからの微小管伸長を阻害

- 紡錘体形態変化

3 μM Gatastatin G2

重ね合わせ チューブリン 染色体



異常な形態の紡錘体を誘導する

間期の微小管構造を
破壊しない微小管作用薬

Gatastatin G2 の特徴

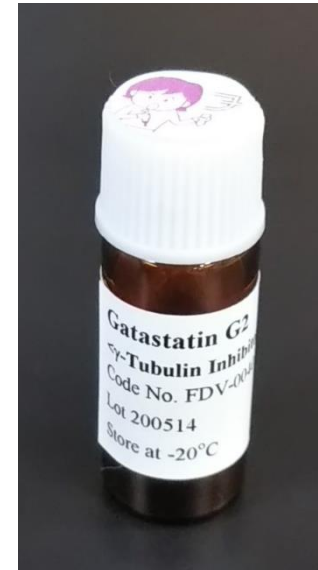
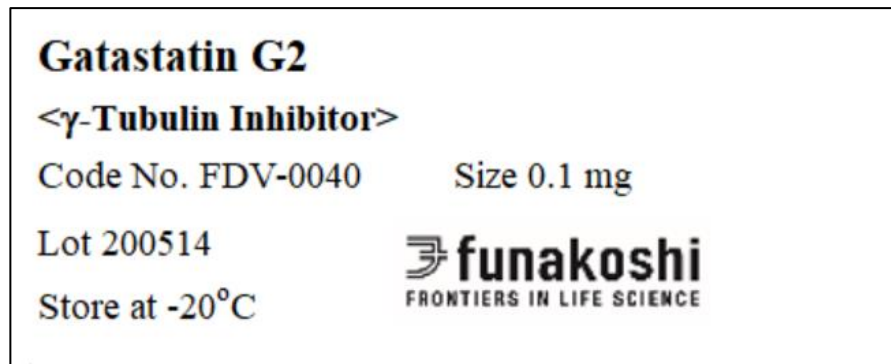
Gatastatin は、世界初の γ -チューブリン阻害剤

Gatastatin G2 は、Gatastatin の活性を向上させた第二世代化合物

特異的 γ -チューブリン阻害剤として他に無い化合物

2020年より、フナコシから試薬として販売開始

世界中で中心体や γ -チューブリン研究に使用



想定される用途

- 新規抗がん剤としての利用

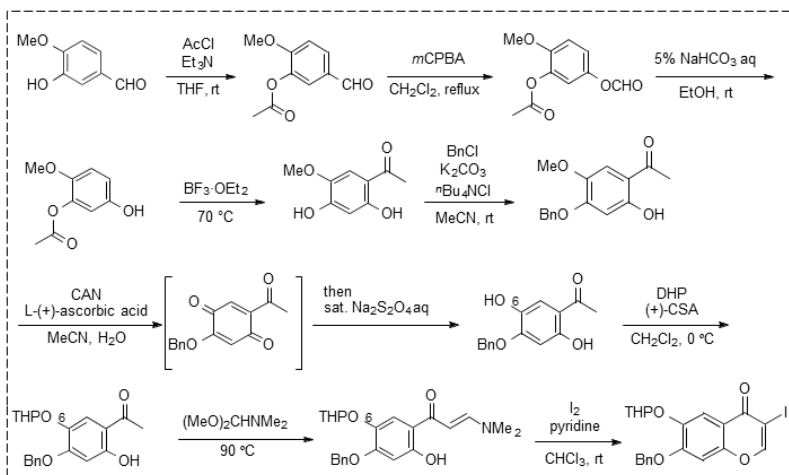
新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の微小管作用薬の主作用である細胞分裂期の紡錘体形成を異常にする活性は維持したまま、間期の微小管形態は正常に保つ。
- そのため、がんの標準治療で用いられるタキサン系や、その他ビンカルカロイド系の微小管作用薬で問題となる抹消神経痛などの副作用を起こしにくいことが期待される。

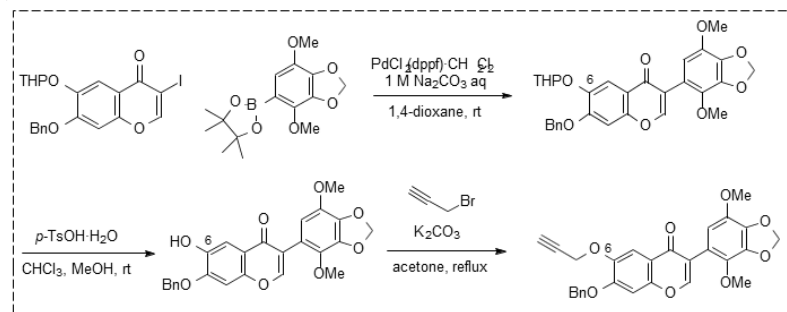
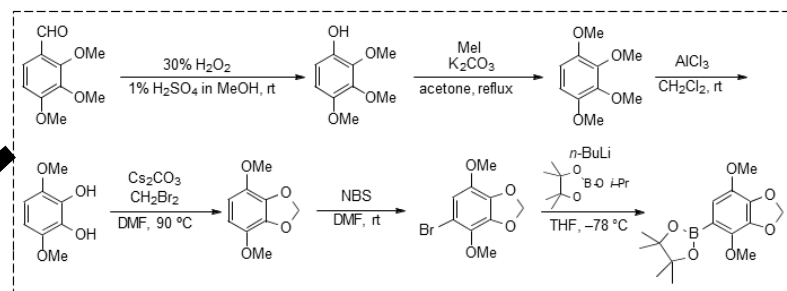
実用化に向けた課題

• Gatastatin G2 の供給

A/C環合成



B環合成



パラジウム触媒の使用等で高コスト
(0.1 mg 5万円で販売)

実用化に向けた課題

- Gatastatin G2 の供給



- 動物実験を始めとする前臨床研究

企業への期待

- 新規な標的分子を有する抗がん剤開発に興味をもつ、メドケムに強い企業との共同研究を希望

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : γ -チューブリン阻害剤
- 特許番号 : 特許第6849229号
- 出願人 : 筑波大学
- 発明者 : 臼井健郎、早川一郎

産学連携の経歴

- 2005年- フナコシより販売

強力な γ -tubulin特異的阻害物質

Gatastatin G2 (γ -Tubulin Inhibitor)

<https://www.funakoshi.co.jp/contents/69416>

お問合せ先

筑波大学産学連携企画課

TEL : 029-859 - 1659

FAX : 029-859 - 1693

e-mail : event-sanren@un.tsukuba.ac.jp