OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MGMT発現低下を引き起こす化合物の同定と脳腫瘍治療への応用
Author(s)	笹井, 研
Citation	癌と人. 2009, 36, p. 50-51
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23532
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

MGMT 発現低下を引き起こす化合物の同定と脳腫瘍治療への応用

笹　井　　研*

グリオブラストーマ（神経膠芽腫，glioblastoma）は，悪性脳腫瘍のひとつで，根治困難とされており，長年の研究努力にもかかわらず，効果的な治療法が見いだされてきませんでした。最近になり，アルキル化剤の一つ，テモゾロマイドが治療に非常に効果的であるという知見が蓄積されつつありますが，テモゾロマイドによる治療効果は MGMT の発現レベルと負の相関を示します。MGMT は DNA 修復酵素であり，正常細胞に於いては，遺伝子変異を起こしにくくするなど癌抑制に働いていますが，一方で，腫瘍細胞に於いては，アルキル化剤などのような DNA 損傷を介する治療薬に対する抵抗性を与えてしまいます。実際に，MGMT 発現が高い脳腫瘍はテモゾロマイドが効きにくいことが分かっていますが，「他に良い薬がない」などの理由により，グリオブラストーマと診断されれば，「とりあえず」テモゾロマイドを処方するという現状もあるようです。新規治療薬の開発の重要性に疑いの余地はありませんが，テモゾロマイドとの効果的な併用薬を見出すことで，幾分でも改善の余地が残っているのではないでしょうか。即ち，併用薬によって MGMT 発現レベルを抑制することが出来れば，テモゾロマイドの効果をより引き出すことが可能となると考えられます。更に，そのような併用薬が見出せれば，詳細な分子生物学的解析によって，MGMT の発現制御機構を理解し，将来の治療法改善にも大きく寄与すると予想されます。

以上の観点から，MGMT 発現を抑制する化合物を大規模なスクリーニングによって同定することを目指して本研究を開始しました。大規模スクリーニングには，それを可能にする洗練されたシステムの樹立が重要です。MGMT 遺伝子のプロモーターが広く解析・利用されていましたので，その下流にルシフェラーゼをつないだプラスミドを構築し，それを MGMT 発現陽性の脳腫瘍細胞株に遺伝子導入し，化合物ライブラリーを作用させ，ルシフェラーゼ活性の低下を引き起こす（即ち，MGMT 発現低下を起こす）化合物を同定するという戦略を考えました。

しかしながら，計画は初期段階から壁にぶつかりました。上述の MGMT 遺伝子プロモーターは，世に広く使われているにもかかわらず，重大な問題を含んでいたのです。脳腫瘍細胞株を用いた詳細な解析を行い「p53 遺伝子導入によりプロモーター活性は低下するが，実際の MGMT 発現レベルは低下しない」など数点の矛盾を見出し「プロモーター活性と MGMT 発現レベルに相関がないこと」を確実にしました。先に掲げた，プロモーターを用いてスクリーニングシステムを構築すると謳った当初計画は頓挫してしまいましたが，一連の実験結果は，プロモーター活性を用いて MGMT 発現を予測する風潮に警鐘をならす非常に意義のあるものです。癌研究を行っていると，同様の現象にしばしば遭遇します。先人達の研究結果の中には，効果的な成果発表のために強引な結論の導き方をしたものが多数あります。そのような研究報告は，治療法改善を目指した研究全体を mislead する，非常に悪質なものです。多少の食い違いもあることを正直に論じ，原因を議論するような愚直な論文報告がより高く評価されるべきであると切に感じます。

さて，プロモーターを使えなくなってしまったので，非常に原始的ではありますが，化合物を作用させた後に実際に一つ一つ Western Blot 解析を行い，MGMT 蛋白質レベルを低下させ得る化合物を同定する作業を試み，目的の化合物を１つ見出しました。他の分子の阻害剤として広く知られる化合物が，従来の作用とは別に，MGMT 発現を低下させる効果を有していることが判明しました（特許・論文発表を控えており，ここでは化合物名を明記できません）。この化合物は，培養した脳腫瘍細胞の増殖抑制作用もあります。今後は，この化合物が有する２つの作用（MGMT 発現抑制，腫瘍細胞の増殖抑制）が，生体内でも発揮されるか否かを検証しなくてはなりませんが，将来的に脳腫瘍治療の現場において，テモゾロマイドとの併用で，治療効果を飛躍的に高める可能性を秘めています。しかし，最も重要なことは，今回同定した化合物によって MGMT 発現がなぜ低下したかを完全に解明することです。その分子機構が明らかになれば，テモゾロマイド治療に抵抗性を付す MGMT の発現レベルを自在に調節できる新規薬剤の開発へつながります。本研究による，化合物同定を足がかりに，脳腫瘍細胞における MGMT 発現調節機構の解明を目指して研究を継続していきたいと考えています。

最後になりましたが，一番大変な研究の初期の段階で，研究意義を認め研究費を助成して下さった㈶大阪癌研究会に深く感謝いたします。

＊北海道大学大学院医学研究科
平成 19 年度一般学術研究助成金交付者