

古くて未だ新しいがん治療標的分子 p53

筑波大学大学院消化器内科 遠藤 慎治、兵頭 一之介

1 はじめに

p53遺伝子は、第17番染色体短腕上に存在する癌抑制遺伝子であり、正常細胞では、特定の塩基配列に結合する転写因子として、アポトーシス誘導や細胞周期調節、DNA修復、細胞老化などに深く関与している。また、その点突然変異や欠失による不活性化は50%以上のヒト悪性腫瘍で認められており、p53野生型癌組織においても、MDM2 (murine double minute 2) あるいはMDM4の過剰発現やHPV (Human papilloma virus) 感染によるE6遺伝子発現などによるp53シグナル伝達系のdown-regulationが提唱されている。それ故、p53は発癌やその進展過程に最も重要な遺伝子であると考えられており、本来のp53生理機能が正常に発揮されれば、細胞周期停止やアポトーシスの誘導による抗腫瘍効果が期待できるため、現在までにさまざまな領域において、p53の活性化を介したがん研究が進められている。本稿では、p53シグナル伝達経路の活性制御機構を概説するとともに、この経路の活性化を目的としたがん治療の現状について述べる。

2 p53 シグナル伝達機構 (図1)

p53は、DNA傷害・低酸素などの細胞ストレスやがん遺伝子などのさまざまな刺激により、セリンやスレオニンのリン酸化やリジンのアセチル化などを経て活性化され、蓄積したp53タンパク質

同士が四量体を形成する。p53のリン酸化には、ATM (ataxia telangiectasia mutated) やATR (ataxia telangiectasia and Rad3 related kinase)、DNA-PKなど、種々のprotein kinaseが関与しており、Ser15やSer20、Ser37などのリン酸化は、p53機能を抑制する癌蛋白MDM2との相互作用を減弱させる。また、Ser46のリン酸化は、ミトコンドリアでのアポトーシス誘導蛋白p53AIP1の発現を介して、アポトーシスを誘導する。一方、p53のアセチル化についても、DNA損傷などに応答して、p300/CBP (CREB binding protein) やPCAF (p300/CBP-associated factor)、GCN5などのacetyltransferaseがLys373やLys382をアセチル化することが示されている。

活性化されたp53は、その標的とする遺伝子群の転写調節領域のDNA配列に特異的に結合し、それらの発現を誘導する。p53蛋白の標的遺伝子としては、細胞周期停止に関与するp21Waf1/Cip1やGADD45、DNA修復に関与するXP-CおよびDDB2遺伝子、p53依存性アポトーシスに関与するBAX、PUMA、Noxa、*BID* やcaspase-6遺伝子、*APAF1*など、多岐にわたる。その他にもさまざまな遺伝子の転写に関与しており、それ故、p53は“ゲノムの番人”と呼ばれている。

3 p53 遺伝子を用いたがん遺伝子治療

ヒトに対するp53遺伝子を用いたがん治療は、1995年10月～1997年12月まで、米国テキサス大学M.D. アンダーソン癌センターを中心に、外科的切

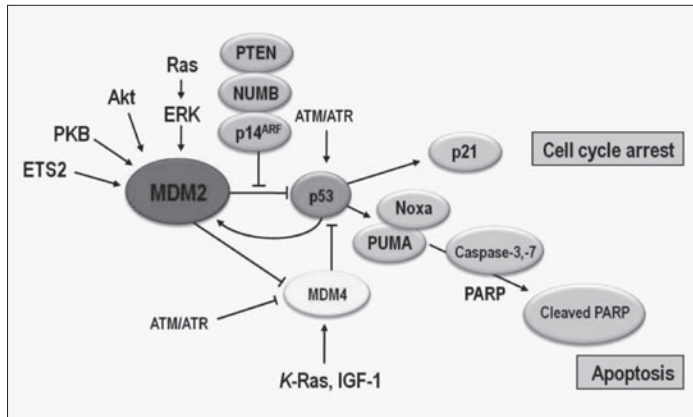


図1 p53シグナル伝達機構

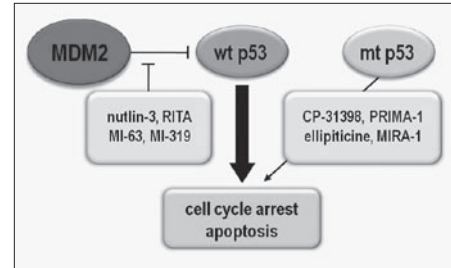


図2 p53シグナル伝達系を標的とした小分子化合物

除不能非小細胞肺癌を対象とした第I相臨床試験が初めて行われた。外部より正常な p53 遺伝子を導入し、その機能を用いての抗腫瘍効果を期待した治療戦略であり、正常ヒト p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad5CMV-p53) の単独局所投与群と、シスプラチン全身投与併用群の 2 群が設定され、それぞれ 28 例、24 例の計 52 例が登録された。最も高頻度に認められた有害事象は、Ad5CMV-p53 投与に伴う一過性の発熱であり、その他重篤なものはなく、本治療は比較的安全に施行可能であると考えられた。その後、脳腫瘍や膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌などでも臨床第 I 相試験が実施され、3000 人以上の症例が臨床試験に組み込まれて、ウイルス遺伝子治療の安全性は確立されつつあった。しかし、1999 年 9 月、ペンシルベニア大学で肝酵素 OTC (ornithine transcarbamylase) 欠損に対するアデノウイルス遺伝子治療による死亡事故が発生し、これを機に、以後米国でのウイルス遺伝子治療薬の承認規制が強化され、臨床研究の舞台は中国へと移った。2004 年 3 月、中国 SFDA は世界初の抗腫瘍遺伝子治療薬「Gendicine」の販売を正式に認可した。現在、「Gendicine」は、放射線療法や化学療法との併用による抗腫瘍効果の増強が報告されており、今なお、さまざまながんにおいて、臨床試験が進行中である。本邦においても、肺癌に対するアデノウイルス p53 遺伝子治療が、岡山大学や東北大学を中心とした多施設共同研究で実施されたほか、千葉大学では食道癌に対して行われた。今後、正常 p53 遺伝子の局所への移入法の確立と、より効率的な p53 遺伝子発現ベクターの開発により、p53 遺伝子治療が 1 つ

の癌治療法として確立することを期待したい。このほか、p53 周辺の miRNA の制御、siRNA の開発などの研究の進展も著しい。

4 p53 シグナル伝達系を標的とした小分子化合物 (図 2)

他のさまざまなシグナル伝達経路と同様に、p53 シグナル伝達経路においても、多くの分子標的治療薬が研究されており、これまでに報告されている化合物について紹介する。

1) MDM2 阻害薬

癌蛋白である MDM2 は、その N 末端に p53 結合領域を有し、p53 との相互作用において、自身のユビキチン・リガーゼ活性によりユビキチン化後、プロテアソーム系での分解を誘導する。通常、細胞内の p53 蛋白量はこの MDM2 により低レベルに抑制されている。osteosarcoma 等の癌細胞においても、MDM2 遺伝子の過剰発現によって、p53 は恒常的に抑制されている。従って、MDM2 と p53 の結合を阻害して細胞内の p53 蛋白集積を誘導し、かつ、転写抑制を解除することにより、がん細胞の増殖抑制とアポトーシスの誘導が促進される。現在までに、MDM2 阻害作用を有する小分子化合物として、nutlin-3、RITA (reactivation of p53 and induction of tumor cell apoptosis)、MI-63、MI-319 等が報告されている。中でもシス・イミダゾール系化合物の nutlin-3 は、現在米国において臨床試験が進行中であり、p53 野生型ヒト胃癌細胞株を用いたわれわれ

の *in vitro* および *in vivo* 実験においても、アポトーシスおよび細胞周期停止の誘導後、優れた抗腫瘍効果が示された (*Cancer Sci.* 2011;102:605-13)。

2) 変異型 p53機能回復薬

変異型 p53の機能回復により、がん細胞の増殖を抑制する小分子化合物の開発も行われており、現在までに CP-31398、PRIMA-1 (p53 reactivation and induction of massive apoptosis 1)、ellipticine、MIRA-1等が報告されている。1999年 Foster らにより同定された CP-31398は、*in vitro* で変異型 p53発現大腸癌細胞の *p21WAF1* 遺伝子の転写活性化能を回復させるほか、*in vivo* ではヌードマウス移植腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した。その作用機序として、CP-31398が p53に直接結合し、p53の DNA 結合活性を回復させると考えられているが、明確には解明されていない。また、2002年 Bykov らによって報告された PRIMA-1も、p53変異型 osteosarcoma

細胞や卵巣癌細胞株を用いた *in vitro* および *in vivo* において、変異型 p53の機能を回復させ、アポトーシスを誘導するが、そのメカニズムは未だ解明されておらず、今後の詳細な機能解析実験が必要と思われる。

5 おわりに

これまで、多くのがんにて p53シグナル伝達経路の異常が報告され、現在もなお、それに関与する新たな分子が同定されている。また、近年の分子標的治療薬開発の急速な進歩により、p53経路においても、さまざまな小分子化合物が研究されている。しかし、そのメカニズムが十分に解明されていないものも多く、実臨床への応用を前提とした安全性の評価を含め、これからのさらなる進展が期待される。





選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

イメノド[®]

アプレビタントカプセル

処方せん医薬品¹⁾

薬価基準収載

カプセル 125mg
カプセル 80mg
カプセルセット

EMEND[®]

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること
© Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

資料請求先

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等、詳細は製品添付文書をご参照ください。

100901