

29P-pm312

p53 誘導性ホスファターゼ PPM1D の新規特異的阻害剤

○梨本 健紘¹, 八木 寛陽¹, 中馬 吉郎¹, 吉村 文彦², 谷野 圭持², 坂口 和靖¹
(¹北大院理・化・生化, ²北大院理・化・有ニ)

【背景・目的】PPM1D (Wip1, PP2C δ)は、遺伝毒性ストレスにより p53 依存的に誘導される PPM1 タイプの Ser/Thr ホスファターゼであり、p53 経路をネガティブフィードバックにより調節すると考えられている。近年、多種多様な腫瘍において PPM1D の過剰発現による細胞周期制御の破綻と細胞癌化との関連が強く示唆されており、PPM1D は癌治療の標的として注目されている。我々はこれまで、PPM1D に対する不拮抗型ペプチド性阻害剤を開発してきた。本研究では、新規 PPM1D 低分子阻害剤の探索を実施し、得られた化合物の PPM1D 阻害活性および癌細胞への効果について解析した。

【結果・考察】今回、独自の低分子有機化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、新規骨格を有する強力な PPM1D 阻害剤 2 種、SPI-001 および SPI-002 を開発した。特に、SPI-001 はこれまで報告されている PPM1D 阻害剤の中で最も高い PPM1D 阻害活性を示した。これらの阻害剤は PPM1D に対する高い特異性を有しており、PP2A に対しては全く阻害活性を示さず、PPM1A に対する阻害活性も極めて低かった。構造活性相関解析により、これらの阻害剤に存在する 2 個の疎水性部位とそれらの空間的配置が阻害活性に重要な因子であることが示唆された。また、乳癌由来 MCF7 細胞において、SPI-001 および SPI-002 は紫外線照射による p53 のリン酸化レベルを著しく上昇させた。興味あることに、SPI-001 は単独添加においても脱リン酸化阻害能を示した。さらに、阻害剤 SPI-001 および SPI-002 が、MCF7 の細胞増殖を濃度依存的に抑制することが明らかとなった。これらのことから今回開発した阻害剤は細胞内においても機能し、有効な PPM1D 阻害剤であることが示された。