

Summary

クルクミン類似体によるヒストンアセチル化抑制を伴った骨肉腫細胞に対する抗腫瘍効果

巽 康年^{1,2}, 増田 達哉¹, 渡部 隆義¹, Rohmad Yudi Utomo^{3,4},
Ummi Maryam Zulfin^{3,4}, Edy Meiyanto⁴, 尾崎俊文¹,
末永 雄介³, 上久保 靖彦¹

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部
千葉県がんセンター研究所 小児難治がん研究室
千葉県がんセンター研究所 進化腫瘍学研究室

Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC), Faculty of Pharmacy, Universitas
Gadjah Mada

骨肉腫は、主に小児から青年期にかけて発症する最も代表的な悪性の骨腫瘍である。がんの抑制に寄与する転写調節因子の RB1 および TP53 の異常が、その発がんドライバーであるが、これらを標的とした治療法はない。一方で p300、CBP、PCAF などのヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) は、ヒストンのアセチル化を介して細胞増殖や腫瘍形成を含む多彩な生物学的プロセスを調節している。

われわれは、骨肉腫患者において p300 の高発現が予後不良となること、骨肉腫細胞株における p300 のノックダウンが細胞増殖を抑制してアポトーシスを誘導することを見出した。p300 に対する阻害剤としてウコンの根茎から抽出される天然化合物のクルクミンが知られるが、本研究ではその類似体 (PGV-1 および CCA-1.1) に着目し、これら化合物による p300 を標的とした骨肉腫の治療戦略が有効であるか検討した。ドッキングシミュレーション解析から、クルクミン類似体が p300 の HAT ドメインに結合する可能性を発見した。実際にこれら化合物は、*in vitro* で p300 の HAT 活性を効率的に阻害すること、骨肉腫細胞株に対してヒストン H3 の Lys-27 のアセチル化の抑制と STAT3 の Tyr-705 のリン酸化の抑制を伴ってアポトーシスを誘導することを明らかにした。さらに、受精鶏卵の漿尿膜 (CAM) に骨肉腫細胞株を移植する CAM モデル実験系を用いて、*in vivo* におけるクルクミン類似体の抗腫瘍効果を評価した。その結果、PGV-1 および CCA-1.1 が CAM 上に移植した骨肉腫細胞株の増殖を著しく阻害することを見出した。

以上の結果より、クルクミン類似体の PGV-1 および CCA-1.1 を用いた治療戦略が、骨肉腫患者に対する効果的な治療法となりうると提唱した。