

令和3年3月15日	発表者 水谷 秀輝
【Journal】 <i>Sci. Adv.</i> 2019 , 5, eaav4340	
【Title】 Targeting dePARylation selectively suppresses DNA repair-defective and PARP inhibitor-resistant malignancies	
【Affiliation & Authors】 Department of Cancer Genetics & Epigenetics, Beckman Research Institute Shih-Hsun Chen, Xiaochun Yu	
<p>【Abstract】</p> <p>放射線などの外的要因、または活性酸素などの内的要因により損傷した DNA は、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) による塩基除去修復、または breast cancer type 1/2 susceptibility protein (BRCA1/2) による相同組み換え修復により修復される。家族性乳がんおよび卵巣がんでは、BRCA1/2 が変異することで相同組み換え修復が欠損しており、DNA 修復を PARP による塩基除去修復に依存することが知られている。そのため PARP 阻害は、BRCA1/2 変異性がんの DNA 修復経路を断つことで、がん細胞選択的な細胞死を誘導することから、現在乳がんおよび卵巣がん治療薬として、olaparib をはじめとする数例が承認されている。しかし、一部のがん細胞株では、相同組み換え修復の一部の機能が回復し、PARP 阻害に耐性を持つことが問題となっている。そのため、塩基除去修復において PARP を再活性化する poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) が、BRCA1/2 変異性がんの治療における新たな選択肢の一つとして注目されている。National Cancer Institute の化合物データベースから、PARG (PDB 4B1I) に対する <i>in silico</i> スクリーニングにより見出された、ナフトール部位およびスルフェンアミド構造を持つ COH34 は、PARG の触媒部位との結合により、PARG 特異的かつ強力な阻害活性 ($IC_{50} = 0.37 \text{ nM}$) を示した。本研究では、PARP により DNA 損傷部位に動員される XRCC1 などの DNA 修復タンパク質が、PARG 阻害により DNA 損傷部位にトラップされ、それにより BRCA1/2 変異を持つがん細胞に致死的な作用を示した。また、COH34 はがん化学療法で広く使用されているシスプラチン、テモゾロミド、ドキシルビシン、カンプトテシンなどの DNA 損傷剤と併用投与することで、<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で相乗的に強力な抗腫瘍活性を示した。さらに、COH34 は PARP 阻害耐性を持つがん細胞に対しても、<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で抗腫瘍活性を示したことから、PARP 阻害耐性がんの治療に有効な手段であることが示された。これらのことから、COH34 による PARG 阻害は、PARP 阻害と同様に BRCA1/2 変異性がんの治療に適用できるとともに、PARP 阻害耐性がんの治療における新たな選択肢の一つとして期待される。</p>	