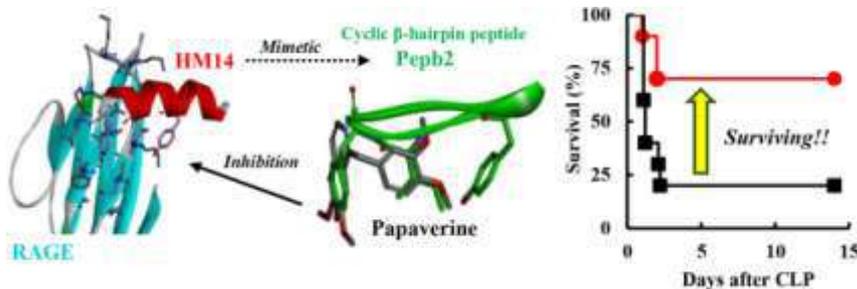


一般的血管拡張、抗けいれん薬「パパベリン」に、抗炎症、抗がん作用があることを発見

敗血症は体内の炎症に起因する深刻な病態で、根治となる有効な治療薬がありません。また、非常に進行の速い悪性の脳腫瘍である膠芽腫(GBM)も、抗がん剤に耐性ができてしまうなど、有効な治療薬がほとんどないのが現状です。こうした重篤な病気を治療するための新しい薬剤が待ち望まれています。

HMGB1(high-mobility group box 1)と呼ばれる核内クロマチンタンパク質は、体内に炎症が起こると、免疫細胞や死に瀕した細胞から放出されます。この HMGB1 は、RAGE(receptor for advanced glycation end-products)と呼ばれる特異的な細胞膜受容体に結合することで、細胞内に炎症のプロセスを惹起します。

東京理科大学の田沼靖一教授の率いるグループは、タンパク質間相互作用(PPI)を標的とした *in silico* 創薬手法(「COSMOS」)を開発し、HMGB1 の RAGE 結合予測領域から新規環状ペプチドを分子設計し、RAGE 阻害活性があることを示しました。さらに、そのペプチド構造類似性解析から、一般的な抗けいれん薬である「パパベリン」に、HMGB1 の RAGE への結合を阻害し、抗炎症、抗がんなどの新規の薬効があることを発見しました。また、モデル実験動物を用いて、敗血症や膠芽腫などに有効な治療薬となり得ることを示しました。



このような *in silico* 創薬手法と「ドラッグリポジショニング(既存薬再開発)」との組み合わせ法は、安全性が確認された既存の薬剤に、まだ知られていない薬効があることを見出すのに有効です。今回用いられたこの新規のアプローチは、Biochemical and Biophysical Research Communications に掲載された

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X19301706?via%3Dihub>)。

田沼教授は、「私たちの研究グループでは、アポトーシスの制御機構の解明と『タンパク質間相互作用を標的とした *in silico* 創薬手法の開発とその実践』によって、アポトーシス制御性化合物の創製を行ってきました。特に、がんやアルツハイマー病などの治療薬開発の

ためのリード化合物を創り出したいと思っています。

#### 研究ポイント

*in silico* 創薬手法により、1848年に発見された伝統的な血管拡張、抗けいれん薬「パパペリン」に、抗炎症作用、抗がん作用、などがあることを発見しました。

パパペリンは、傷ついた細胞や免疫細胞から放出されたシグナル分子(HMGB1)が炎症反応を司る細胞膜受容体タンパク質(RAGE)に結合するのを阻害することで、炎症反応を抑制し、敗血症、がん(膠芽腫)、アルツハイマー病、糖尿病、など、体の炎症が引き金となる様々な病気の治療に役立つ可能性があることがわかりました。

この手法を応用して「ドラッグリポジショニング(既存薬再開発)」を行えば、全く新規に新薬を開発するよりも、時間面、コスト面、安全性面で非常に効率よく、既存薬を新たな治療に適応拡大することが可能になったり、また新薬開発のリードともなります。

日文新聞发布全文 <https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20190716001.html> )

文：JST 客观日本编辑部翻译整理