

Targeting Ras-Driven Cancer Cell Survival and Invasion through Selective Inhibition of DOCK1

田尻, 裕匡

<https://doi.org/10.15017/1866274>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (C) 2017 The Author(s). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

氏 名：田尻 裕匡

論 文 名：Targeting Ras-Driven Cancer Cell Survival and Invasion through Selective Inhibition of DOCK1

(Ras を介したがん細胞の生存および浸潤における DOCK1 の重要性)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

がん遺伝子 Ras は、がんの発生において重要な役割を果たすのみならず、栄養源となる細胞外タンパク質の取り込みを促進し、細胞外基質への浸潤応答を誘導することで、がんの悪性形質転換に関わっている。これらの細胞応答はいずれも Rac を介したアクチン細胞骨格の再構成が必要であることから、Rac の活性化に関与する分子は、がん治療のための新たな創薬標的となる可能性がある。今回私達は、変異 Ras によって形質転換した細胞において、Rac 特異的グアニンヌクレオチド交換因子である DOCK1 を遺伝的に欠損させると、マクロピノサイトーシスに依存した栄養源の取り込みや浸潤応答が、抑制されることを見いだした。そこで、20 万を超える化合物ライブラリーをスクリーニングし、構造最適化を行うことで、1-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-2-オキシエチル)-5-ピロリジニルスルホニル-2(1H)-ピリドン (TBOPP) という DOCK1 選択的阻害剤を開発した。TBOPP は、DOCK1 と構造的に類似した DOCK2 および DOCK5 タンパク質の機能を損なうことなく、DOCK1 を介したがん細胞の浸潤応答やマクロピノサイトーシス、グルタミン欠乏条件下での生存を抑制した。さらに、TBOPP を投与することで、マウス個体におけるがんの生着や転移が顕著に抑制された。以上の結果は、DOCK1 選択的阻害剤が、がんの生存や浸潤を標的とした新たな治療薬になりうることを実証するものである。