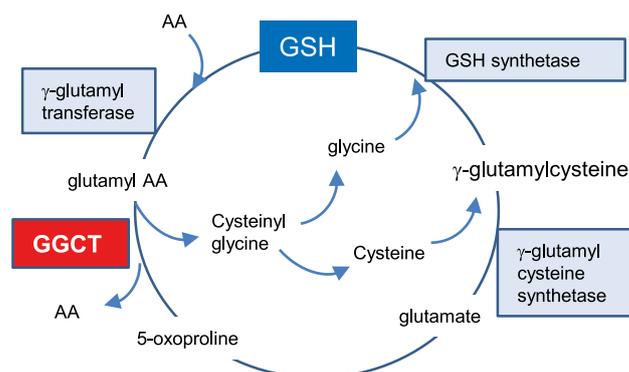


# テーマ: $\gamma$ -glutamylcyclotransferase 阻害剤の探索研究

## ■ 背景

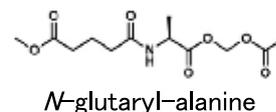
$\gamma$ -glutamylcyclotransferase (GGCT) は主たる細胞内抗酸化物質であるGlutathioneの合成・分解を制御する酵素の一つである。右図に $\gamma$ -glutamyl cycleを示す。

GGCTは膀胱癌で発現亢進が認められ、GGCT阻害剤は細胞内を酸化亢進状態へ導き、殺細胞活性を発揮すると考えられる。また、肺癌や膵臓癌など多くの癌組織でも発現亢進していることが報告されており、GGCT阻害剤はbroad spectrumを持つ抗癌剤となる可能性がある。

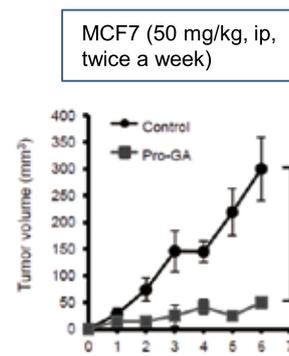
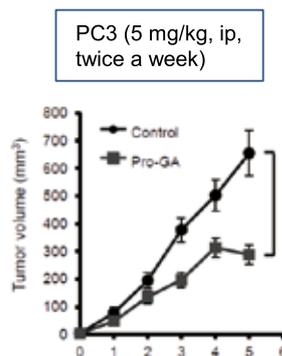
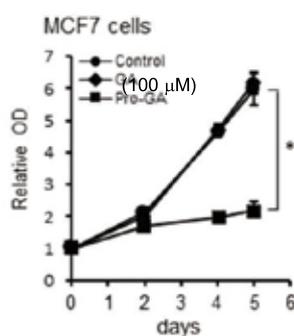
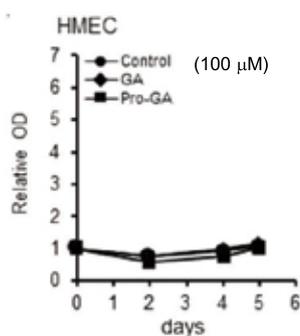


## ■ 泌尿器科学講座での成果

我々は京都薬科大学と共同で阻害剤スクリーニングを行い、*N*-glutaryl-alanineを見出した。更に細胞膜透過性を改善したPro-GAへ導き、GGCT高発現乳癌細胞MCF7および正常乳腺細胞HMECで細胞増殖阻害作用を評価した。Pro-GAはMCF7には増殖阻害作用を示したが、HMECへは無影響であった。次に担癌マウスで評価したところPro-GAは明確な増殖抑制作用を示す一方で体重減少などの副作用は認められなかったことより創薬コンセプトを確認することが出来た (Chem Pharm Bull 2016, ChemMedChem 2018)。



AMED創薬ブースターを通じて製薬企業保有化合物32万個のスクリーニングを実施したが、強力な阻害剤は得られず、低分子性阻害剤の探索は現実的ではないと考えている。



## ■ 共同研究

これまでの知見を考慮すると、抗体や核酸医薬との相性が良い印象であり、我々と協働して阻害剤探索に取り組んでくれる企業を求めています。また、GGCT阻害剤に適切な患者さんを選別するためのBM探索にも取り組んでいる (附属病院とタイアップして患者サンプルを利用できる可能性もある)。

## ■ 泌尿器科学講座のホームページ

[https://sumsuro.jp/wp\\_sumsuro/](https://sumsuro.jp/wp_sumsuro/)