

HDAC 阻害薬

HDAC inhibitors

張 高明

Takaaki Chou

新潟県立がんセンター新潟病院内科臨床部長

SUMMARY

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は全身のほとんどの細胞内に存在し、ヒストン脱アセチル化を介して主に転写抑制作用を有する制御因子である。近年、多種類の悪性腫瘍細胞において HDAC が強発現しており、腫瘍細胞の分化やアポトーシス関連分子の発現が抑制されることにより、腫瘍細胞の増殖に寄与していることが明らかにされている。この強発現を是正する HDAC 阻害薬ががん分子標的薬として注目さ

れている。HDAC 阻害薬は皮膚 T 細胞性リンパ腫のように単独でも治療効果を発揮する反面、多発性骨髄腫 (MM) のようにプロテアソーム阻害薬との併用が治療効果発現に必須であるという結果も報告されており、今後、いかなるがん腫にいかなるクラスの HDAC 阻害薬が適切なのか、あるいはいかなる薬剤との併用が合理的なのかの基礎・臨床研究が切望される。

Histone deacetylase (HDAC) is distributed to almost all the cells of the human body and possesses transcriptional repression activity via histone deacetylation. Recently, several cancer cells have been shown to strongly express HDAC, which leads to the suppression of cancer cell differentiation and apoptosis and ultimately results in the proliferation of cancer cells. Several HDAC inhibitors have been developed as molecular targeted anti-cancer agents for several cancers, such as solid tumors and hematological malignancies. Although monotherapy with HDAC inhibitors demonstrated significant anti-tumor effects, such as in cutaneous T-cell lymphoma, combinations with other molecular targeted agents, such as proteasome inhibitors, have also been shown to be essential. More precise research efforts will be important in determining the most appropriate HDAC inhibitors for certain tumors and in determining the ideal combination partners for better efficacy.

KEY WORDS

◆エピジェネティクス
epigenetics

◆分子標的薬
molecular targeted agents

◆HDAC 阻害薬
HDAC inhibitor

◆多発性骨髄腫
multiple myeloma

◆プロテアソーム阻害薬
proteasome inhibitor

はじめに

エピジェネティクスとは、DNA の塩基配列に非依存性の遺伝子発現の多様性を生み出す機序を意味する。ヒストンのアセチル化は化学修飾の 1 つであり、クロマチンの構造調節を介したエピジェネティックな遺伝子発現を制御する翻訳後修飾の 1 つである。近年の分子生物学的研究の進歩により、生後にエピジェネティクスの異常が蓄積し、その結果としてがん遺伝子・がん抑制遺伝子に異常が生じることが発がんの原因の 1 つであることが明らかになってきた。さらに、ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase ; HDAC) の阻害が、この異常なエピジェネティック変化を正常化することによって抗腫瘍活性を発揮する可能性が指摘され、HDAC は新規抗がん剤開発の有望な標的分子として注目されている。

本稿では、HDAC 全般の基礎的知識のまとめ、および最

近多発性骨髄腫 (multiple myeloma ; MM) に対する新規分子標的薬として承認された HDAC 阻害薬のパノピノスタットを中心に HDAC 阻害薬の臨床的効果について解説する。

HDAC の基礎知識と発がん

HDAC はヒトでは 18 種類のサブタイプの存在が報告されており、酵母のホモログとの構造類似性をもとに主に 4 つのクラス (クラス I ~ IV) に分類され、クラス II は酵素触媒部位が 1 つの II a と 2 つの II b に分類される。クラス I, II a, II b, IV は Zn^{2+} 依存性に基質蛋白質を加水分解して脱アセチル化する。クラス III の Sirtuin 1 ~ 7 は酵母 Sir2 との相同性が高く、酸化還元反応の補酵素である nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) 依存性に脱アセチル化酵素活性を発揮する (表 1)¹⁾。クラス I ~ IV のうち、クラス I に属する HDAC は生体内ほぼすべての細胞に普遍的に存在し