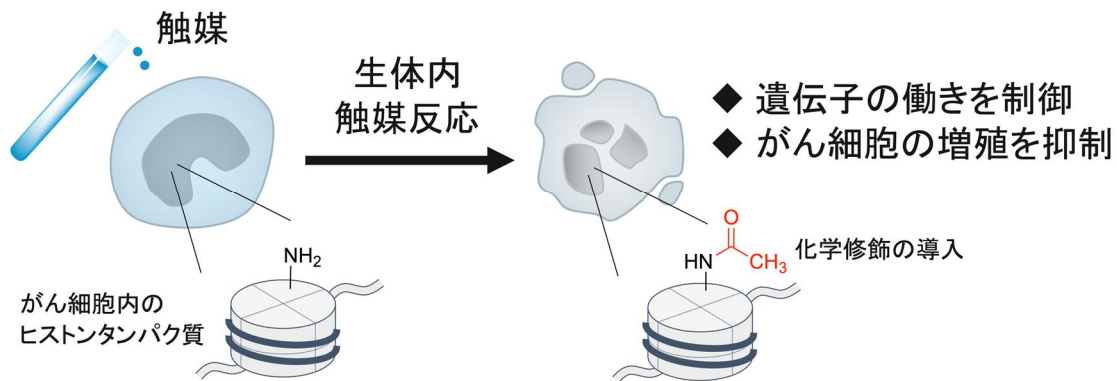


東京大学
千葉大学

「触媒医療」の新時代へ ——がん治療の可能性を広げる新技術を開発——

発表のポイント

- ◆がんをはじめとする疾患の治療において、従来の薬とは異なる新しいメカニズムで作用する医薬品の開発は重要かつ挑戦的なテーマです。
- ◆研究グループが開発した触媒は、白血病細胞に選択的に侵入し、ヒストンタンパク質に特定の化学修飾（アセチル化）を導入することで、遺伝子の働きを制御します。このプロセスを通じて白血病細胞の増殖を効果的に抑制することに成功しました。
- ◆本研究は、生体内で触媒の力を利用して疾患を治療する新しいコンセプト「触媒医療」の実現に向けた重要な一歩を示すものであり、将来の医療技術の発展に大きな可能性を秘めています。



がん細胞内のヒストンタンパク質に化学修飾を導入し、がん細胞の増殖を抑制する触媒

概要

東京大学 大学院薬学系研究科 山梨 祐輝 助教、川島 茂裕 准教授、金井 求 教授らの研究グループは、同大学 定量生命科学研究所 胡桃坂 仁志 教授、同大学 医科学研究所 岩間 厚志 教授、千葉大学 大学院医学研究院 金田 篤志 教授の研究グループとの共同研究のもと、がん治療の可能性を広げる新技術の開発に成功しました。

エピジェネティクスは、DNA 配列を変えずに遺伝子発現を調節する仕組みであり、その異常はがんをはじめとする多くの疾患の原因とされています。このため、DNA やヒストンの化学修飾をターゲットとしたエピジェネティック薬剤は、がん細胞の異常な遺伝子発現を修正する治療法として注目を集めています。これまでに開発されたエピジェネティック薬剤の多くは、DNA やヒストンへの化学修飾を導入する酵素に対する阻害剤でした。

本研究では、従来の薬剤とは全く異なる新しいメカニズムでがん細胞のエピジェネティクスに変化を与え、抗がん効果を発揮する化合物を開発しました。この化合物は「触媒」です。通常、生体内では酵素（巨大なタンパク質）がヒストンの化学修飾を促進しますが、今回開発した触媒は人工的に合成可能な小さな分子でありながら、酵素のようにヒストンに化学修飾を導入することが可能です。

新規触媒「BAHA-LANA-PEG-CPP44」は、白血病細胞選択的に侵入し、ヒストンタンパク質の特定の部位をアセチル化することで転写を変化させます。その結果、白血病細胞の増殖が効果的に抑制されることを確認しました。

本研究の成果は、酵素の働きを人工的に模倣した触媒を活用することで、体内の化学反応を制御し疾患を治療する新しい創薬コンセプト「触媒医療」の実現に向けた大きな一歩を示しています。エピジェネティクスをターゲットとした治療法の可能性をさらに広げ、がん治療をはじめとする医療分野での応用が期待されます。

発表内容

生物の体内では、酵素が触媒（注 1）として働くことにより、無数の化学反応が常に進行しています。生命を構成するすべての分子は、構造式で記述できる化学物質であり、すべての生命活動は分子と化学反応の組み合わせによって成り立っています。特定の化学反応が過剰に起こったり、逆に不足したりすると、病気として現れることがあります。現在、最も一般的に使用されている低分子医薬品の多くは、酵素に結合してその働きを阻害し、病気の原因となる異常な化学反応を抑えることで治療効果を発揮します。人類はこれまでに、この低分子医薬品をはじめとしたさまざまな医薬品を開発し、病気を克服してきました。しかし、がんや神経変性疾患など、依然として十分な治療法が確立されていない疾患は数多く存在します。

我々の研究グループでは、人工的に合成した触媒を用いて生体内の化学反応を推進し、酵素の機能を代替・凌駕する新しい創薬コンセプト「触媒医療」を提唱しています（図 1）。これにより、従来の低分子医薬品では実現できなかった特定の化学反応の促進を介して疾患を治療する新しい医薬品を生み出すことができると考えています。最終的には、触媒を使って健康な生命をさらに健康な生命に「進化」させることさえ可能であると考えています。しかし、生体内で酵素のように精密に化学反応を制御できる触媒の開発は非常に難易度が高く、その報告例はわずかです。研究グループは、触媒医療の実現に向けて約 10 年間にわたり、生体内の化学反応を制御する触媒の開発に取り組んできました。今回の研究は、その集大成の一つであり、従来の薬剤とは全く異なる新しいメカニズムでがん細胞のエピジェネティクス（注 2）に変化を与え、抗がん効果を発揮する化合物を開発しました。

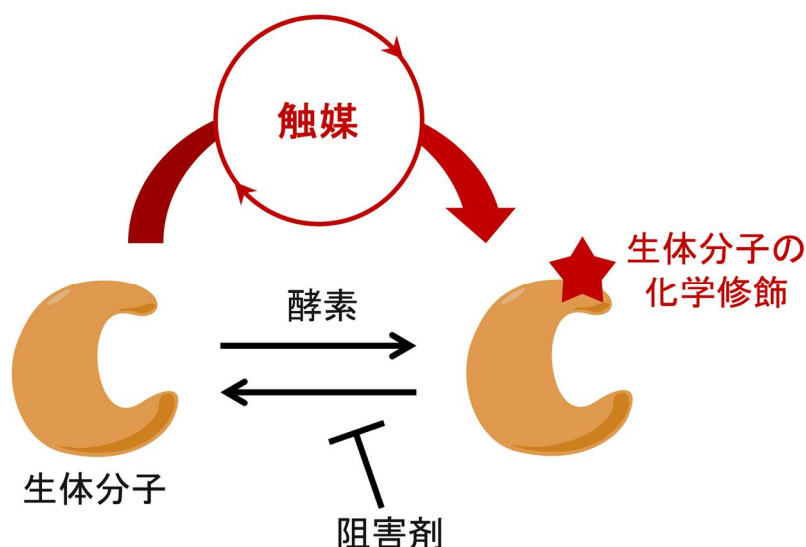


図 1. 新しい創薬コンセプト「触媒医療」

エピジェネティクスは、DNA 配列を変えることなく遺伝子発現を調節する仕組みです。DNA はヒストンというタンパク質に巻き付いて核内に収納されており、ヒストンがアセチル化（注 3）やメチル化などのさまざまな翻訳後修飾（注 4）を受けることで、DNA からの遺伝子発現が動的に制御されています。ヒストンの翻訳後修飾の異常はがんをはじめとする多くの疾患に関与しており、これをターゲットにしたエピジェネティック薬剤は、がん細胞の異常な遺伝子発

現を修正する治療法として注目されています。特に、ヒストンのアセチル化レベルの低下は、多くのがんにおいて見られるエピゲノムの異常の一つです。実際、いくつかのヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害剤は既に抗がん剤として臨床応用されています。しかし、このような酵素阻害剤にはいくつかの課題があります。例えば、これらの酵素はヒストンだけでなく他のタンパク質を修飾することも多いため、ヒストン修飾以外のオフターゲットも変化してしまうことや、阻害が困難な酵素も存在すること、またがんが薬剤に対して耐性を獲得するリスクも考えられます。これに対して、触媒によってヒストンを直接アセチル化することができれば、酵素に依存せず、阻害剤とは全く異なるメカニズムで作用する新しい治療戦略が実現できると考えました（図2）。

HDAC阻害剤

本研究の戦略

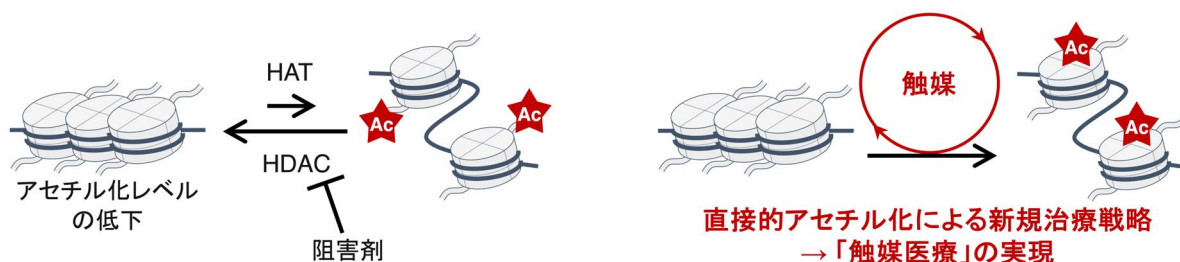


図2. 細胞内のヒストンタンパク質を直接アセチル化する触媒

本研究では、新たなヒストンアセチル化触媒 BAHA-LANA-PEG-CPP44 を開発しました（図3）。この触媒は、細胞種選択的な CPP（細胞膜透過性ペプチド）（注5）である CPP44 によって、白血病細胞内に選択的に取り込まれます。また、PEG（ポリエチレングリコール）を分子に結合させることで、触媒が細胞内に存在するペプチダーゼ（注6）によって分解されるのを防いでいます。LANA ペプチドは、ヌクレオソームの「acidic patch」と呼ばれる特定の部位に選択的に結合することで、標的である H2B タンパク質の 120 番目のリジン残基（H2BK120）の近傍に触媒コアを送り届け、H2BK120 を選択的にアセチル化します。この触媒を培地に加えるだけで、30～60 分という短時間でもヒストンをアセチル化することが可能となりました。

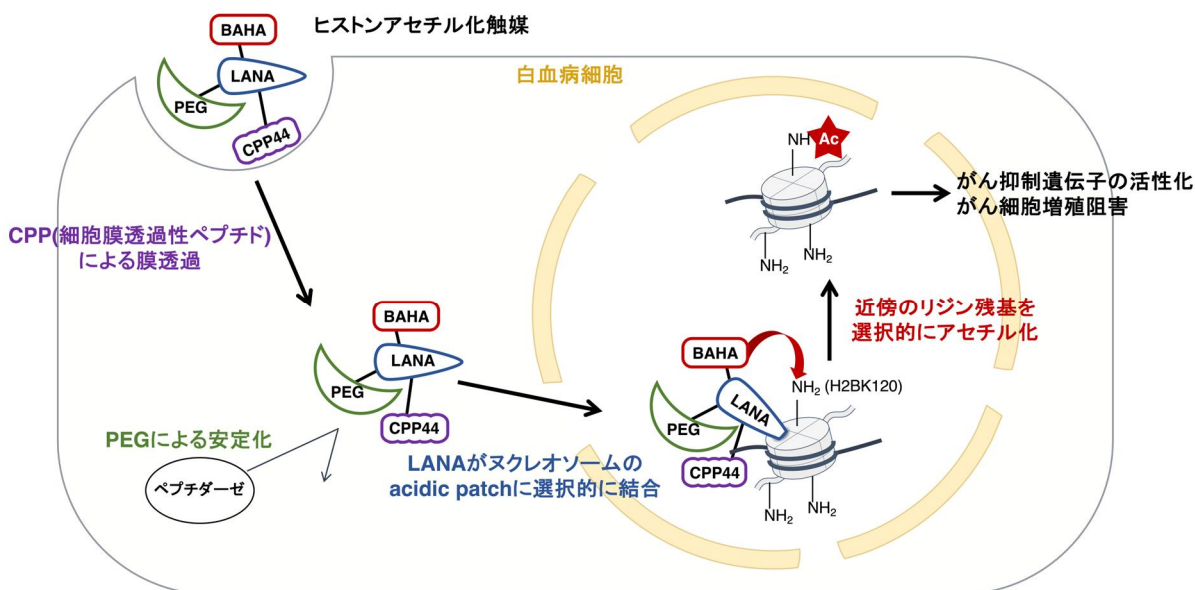


図3. 新たなヒストンアセチル化触媒 BAHA-LANA-PEG-CPP44 の作用機序

さらに、触媒によるヒストンアセチル化を受けた白血病細胞は、アセチル化を受けていない白血病細胞に比べて増殖速度が低下していることがわかりました。また、これらの白血病細胞

をマウスに移植した結果、ヒストンアセチル化を受けた白血病細胞はマウス体内での増殖も抑制され、マウスの生存時間が延長されました。この抗がん効果のメカニズムを詳細に調べたところ、触媒による H2BK120 のアセチル化が、NELF (negative elongation factor) (注 7) という転写伸長因子がクロマチンから遊離することを促進し、NELF が抑制していた RNA ポリメラーゼ II (Pol II) (注 8) による転写を活性化することを明らかにしました (図 4)。触媒によるアセチル化により転写が増加した遺伝子の中には、がん細胞内で抑制されていたがん抑制遺伝子も含まれていたことから、これらの遺伝子を介してがんの増殖が阻害されたと考えられます。

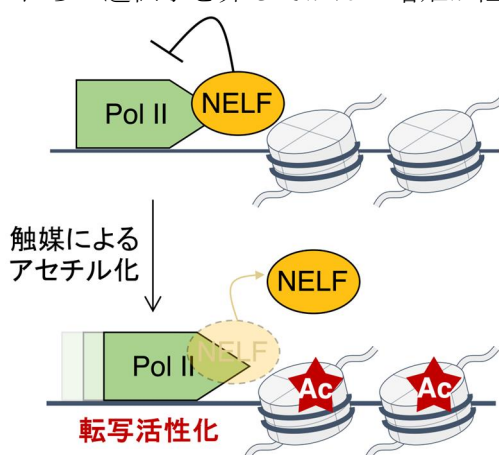


図 4. 触媒によるヒストンアセチル化は特定の遺伝子の転写を活性化した

本研究は、触媒を用いてエピゲノムに介入し、疾患治療効果を示した初めての例です。

触媒を活用することで、体内の化学反応を制御し疾患を治療する新しい医療コンセプト「触媒医療」の実現に向けた大きな一歩を示しています。また、エピジェネティクスを標的とした治療法の可能性をさらに広げ、がん治療をはじめとする医療分野での応用が期待されます。

○関連情報：

東京大学大学院薬学系研究科・薬学部プレスリリース「細胞内で酵素のようにヒストンを修飾する化学触媒の開発」(2023/09/22)

<https://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1695378053>

東京大学大学院薬学系研究科・薬学部プレスリリース「生細胞中で反応剤を惹き寄せて狙ったタンパク質を高効率でアシル化する化学触媒の開発」(2021/09/14)

<https://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1631594020>

東京大学プレスリリース「化学触媒によって細胞内エピゲノムを操作する」(2021/01/21)

https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00035.html

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

金井 求 教授

川島 茂裕 准教授

山梨 祐輝 助教

定量生命科学研究所

胡桃坂 仁志 教授

鯨井 智也 助教

医科学研究所
岩間 厚志 教授

千葉大学
大学院医学研究院
金田 篤志 教授
岡部 篤史 特任准教授

大学院薬学研究院
山次 健三 教授（研究当時：東京大学大学院薬学系研究科 助教）

論文情報

雑誌名：Nature Communications

題名：Chemical catalyst manipulating cancer epigenome and transcription

著者名：Yuki Yamanashi, Shinpei Takamaru, Atsushi Okabe, Satoshi Kaito, Yuto Azumaya, Yugo R. Kamimura, Kenzo Yamatsugu, Tomoya Kujirai, Hitoshi Kurumizaka, Atsushi Iwama, Atsushi Kaneda, Shigehiro A. Kawashima*, Motomu Kanai*

DOI：10.1038/s41467-025-56204-2

URL：<https://doi.org/10.1038/s41467-025-56204-2>

研究助成

本研究は、科研費「基盤研究 S（課題番号：23H05466, 23H05475）、基盤研究 B（課題番号：21H02074）、学術変革研究 A（課題番号：24H02328）、学術変革研究 B（課題番号：22H05018）、挑戦的研究（開拓）（課題番号：23K17392）、挑戦的研究（萌芽）（課題番号：21K19326, 22K19553）、若手研究（課題番号：22K15033）、研究活動スタート支援（課題番号：23K19423）」、「AMED（課題番号：24ama121009, 21cm0106510h0006）」、「JST-ERATO（課題番号：JPMJER1901）」、「JST-CREST（課題番号：JPMJCR24T3）」、「IAAR 研究支援プログラム」、「旭硝子財団 研究助成」、「武田科学振興財団 研究助成」、「持田記念医学薬学振興財団 研究助成」の支援により実施されました。

用語解説

（注1）触媒

特定の化学反応を促進する一方で、それ自身は変化しない分子のこと。何度も繰り返し機能することで、少量の触媒で多量の目的物を生成できる。

（注2）エピジェネティクス

DNA の塩基配列は変化させずに、DNA やタンパク質の化学修飾によって遺伝子の発現を制御する仕組み。遺伝情報をゲノムと表現するのに対し、化学修飾の情報のことをエピゲノムと呼ぶ。

（注3）アセチル化

タンパク質上のリジン残基上のアミノ基（-NH₂）などに、アセチル基（-COCH₃）を導入する反応のこと。

（注4）翻訳後修飾

タンパク質が細胞内で合成されたのちに付加される様々な化学修飾のこと。タンパク質の活性や安定性、局在の調節などに関与している。

（注5）CPP（細胞膜透過性ペプチド）

通常は細胞膜を通らない分子に繋ぐことで、その細胞膜の透過を助けるペプチドのこと。

(注6) ペプチダーゼ
細胞内等に存在する、ペプチドのアミド結合を加水分解により切断する酵素のこと。

(注7) NELF (negative elongation factor)
RNA ポリメラーゼ II 複合体と相互作用し、RNA ポリメラーゼ II による転写を一時的に停止させる機能を持つことが知られているタンパク質複合体のこと。

(注8) RNA ポリメラーゼ II (Pol II)
真核生物の核内において DNA から mRNA への転写を担うタンパク質複合体のこと。

問合せ先

<研究に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科

教授 金井 求 (かない もとむ)

Tel : 03-5841-4830 E-mail : kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

准教授 川島 茂裕 (かわしま しげひろ)

Tel : 03-5841-4775 E-mail : skawashima@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<報道に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

千葉大学 広報室

Tel : 043-290-2018 E-mail : koho-press@chiba-u.jp