

## プロテオミクスによる HDAC 阻害剤の併用療法のターゲットとしての HSP70kDa protein 1A の同定

背景：ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤は、皮膚 T 細胞リンパ腫の治療薬として承認されているのみならず、他のリンパ球系腫瘍を含む種々の悪性腫瘍に対する治療薬としての可能性が示されている。しかし HDAC 阻害剤の効果には細胞間、個体間によってばらつきがあるため、治療効果の改善のために併用療法のターゲットとなりうる分子の検索の必要性が指摘されている。

目的：HDAC 阻害剤の効果を増強する新たな併用療法のターゲットとなる分子を同定することが本研究の目的である。ただし HDAC 阻害剤はヒストンのアセチル化を阻害することにより mRNA の発現を調節するだけでなく、mRNA から転写された（非ヒストン）蛋白質のアセチル化にも作用し、その蛋白質の機能を変化させる。さらに細胞の種々の機能に直接関わるのは mRNA でなく蛋白質であるため、HDAC 阻害剤の感受性と相関のある蛋白質を同定することを本研究の目的とした。

方法：33 株のリンパ球系悪性腫瘍の細胞株を用い、HDAC 阻害剤の 1 種であるバルプロ酸に対する感受性に関わる蛋白質を各々の細胞株における 50%阻害濃度と蛍光標識二次元電気泳動上の発現プロファイルと比較することにより同定した。

結果：バルプロ酸による 72 時間刺激後の IC<sub>50</sub> は 0.2mM から 6.0mM で、平均は 1.8mM であった。IC<sub>50</sub> の推移と 33 株各々における蛋白質の発現プロファイルとを比較検討したところ、感受性と相関のある分子として二次元電気泳動上の 20 蛋白質スポットを同定した。このうち高感受性群（IC<sub>50</sub> がバルプロ酸の血中至適濃度である 0.72 mM 以下の細胞株）6 株と不応群（IC<sub>50</sub> が 3.0 mM 以上の細胞株）5 株との間で濃度の平均値に 1.5 倍以上の差を認めたものが 10 蛋白質スポット 8 分子あった。これらの分子はこれまでに HDAC 阻害剤の感受性とかかわりが報告されていないものであった。それらの中で、最も治療抵抗性に関わる分子として HSP70 ファミリー分子の 1 つである HSPA1A を同定した。次に HSP70 阻害剤である KNK437 を用いて検討したところ、単独ではアポトーシスを誘導しない低濃度の KNK437 を併用することにより、バルプロ酸のアポトーシス誘導能を増強することがわかった。また他の HDAC 阻害剤であるボリノスタットにおいても、そのアポトーシス誘導能を増強することもわかった。

結論：我々はリンパ球系悪性腫瘍に対する HDAC 阻害剤の併用療法のターゲットとして新たに HSPA1A を同定した。

#### 参考文献

Fujii K, Suzuki N, Ikeda K, Hamada T, Yamamoto T, Kondo T, Iwatsuki K. Proteomic study identified HSP 70 kDa protein 1A as a possible therapeutic target, in combination with histone deacetylase inhibitors, for lymphoid neoplasms. J Proteomics. 2012 Feb 2;75(4):1401-10. [[PubMed](#)]