

利用者名：応用生物部 応用生物学科 教授 村上（渡並）優子



Title:	Synthesis and biological evaluation of optically active Z250-1659 as a synthetic lethal agent against BAP1-deficient mesothelioma cells
論文名（和訳）	BAP1 欠損中皮腫細胞に合成致死作用を示す光学活性 Z250-1659 の合成と生物学的評価
Authors:	鈴木 浩也（東京工科大学 実験講師／帝京大学医学部 助教）、村上（渡並）優子（東京工科大学 教授、責任著者）
Journal:	Bioorganic & Medicinal Chemistry
掲載年月	2026 年 8 月

研究概要： 悪性中皮腫の原因遺伝子の一つである BAP1 に変異を持つがん細胞に選択的な増殖抑制活性を示す低分子化合物 Z250-1659 について、その光学異性体である S 体と R 体をそれぞれ合成し、生物活性を比較しました。その結果、Z250-1659 の BAP1 変異細胞に対する選択的な増殖抑制活性が、主として S 体に由来することを明らかにしました。

研究背景： 悪性中皮腫は、主にアスベスト曝露に関連して発症する治療の難しいがんの一つです。中皮腫では、がん抑制遺伝子 BAP1 の変異が高頻度に認められており、この遺伝子異常を利用してがん細胞を選択的に攻撃する新たな治療法の開発が期待されています。本研究では、BAP1 変異を持つ悪性中皮腫細胞に選択的に作用する低分子化合物の探索を行うとともに、得られた化合物の活性を担う分子構造について解析しました。

研究成果： 名古屋大学 ITbM が保有する化合物ライブラリーのスクリーニングから、BAP1 変異を持つ悪性中皮腫細胞に選択的な増殖抑制活性を示す低分子化合物 Z250-1659（ラセミ体）を見出しました。Z250-1659 には、立体構造が鏡像関係にある S 体と R 体という 2 種類の光学異性体が存在することから、それぞれを個別に合成し、生物活性を比較しました。その結果、(S)-Z250-1659 は BAP1 変異細胞に対して強い増殖抑制活性を示したのに対し、(R)-Z250-1659 の活性は著しく弱いことが明らかになりました。また、BAP1 を再導入した細胞では S 体に対する感受性が低下したことから、S 体の作用が BAP1 の状態と関連していることが示されました。これらの結果から、Z250-1659 の BAP1 変異細胞に対する選択的な増殖抑制活性は、主として S 体によって担われていることが明らかになりました。

社会への影響： 本研究により、BAP1 変異を持つ中皮腫細胞に選択的な増殖抑制活性を示す低分子化合物 Z250-1659 を見出すとともに、その活性を主に担う光学異性体を明らかにしました。がん細胞に存在する特定の遺伝子異常を利用して選択的に作用する化合物は、新たながん治療薬の開発につながる可能性があります。今後、(S)-Z250-1659 が BAP1 変異細胞の増殖を抑制する詳細な分子機構や標的分子を明らかにするとともに、より有効な化合物の開発へ展開することが期待されます。

専門用語：

合成致死（Synthetic lethality）： それぞれ単独では細胞に致命的な影響を与えない 2 つ（以上）の遺伝子の異常が同時に存在すると、細胞が生存できなくなる現象。