

## 第29回 細胞制御セミナー

演題：ホスファターゼ活性化を基盤とした新規創薬  
戦略の創出を目指して

講師：大瀬 剛 先生

山口大学 共同獣医学部・細胞デザイン医科学研究所 教授

日時：2025年12月12日（金）17:00～18:00

場所：長崎大学薬学部 第1講義室

【要旨】リン酸化酵素（キナーゼ）の異常な活性化による細胞内タンパク質の過剰なリン酸化は、様々な疾患の発症や病態悪化に深く関与している。そのため、キナーゼ阻害剤はがんや自己免疫疾患を中心に臨床応用されてきた。しかし、がん領域では薬剤耐性や不応性の腫瘍が依然として大きな課題である。忘れてはならないのは、タンパク質のリン酸化はキナーゼのみならず、脱リン酸化酵素（ホスファターゼ）とのバランスによって制御されている点である。したがって、異常なリン酸化亢進は、「キナーゼの阻害」に加えて「ホスファターゼの活性化」によっても是正できるはずであるが、ホスファターゼ活性化剤はいまだ臨床応用に至っていない。

我々はこの点に着目し、主要ながん抑制因子であるPP2A (protein phosphatase 2A) を標的として研究を進めている。PP2A活性は多くのがんで低下しており、その背景には、SETやPME-1をはじめとするPP2A阻害タンパク質の発現上昇が関与している。したがって、これらのPP2A阻害タンパク質を標的にPP2A活性を回復できれば、従来の抗がん剤とは異なる視点から、腫瘍制御に寄与できると考えられる。

本セミナーでは、(1) *In vivo* NanoBiTシステムを活用して同定したPME-1とPP2Aのタンパク質間相互作用の分子機構、(2) *In vitro* NanoBiTシステムを活用して同定したSET-PP2Aのタンパク質間相互作用を標的とする新規化合物、(3) がんのマスター・レギュレーターであるc-MycとPP2Aの矛盾する関係、について紹介する。

### 【参考論文】

Ikeda S, et al.: Two distinct mechanisms of PP2A regulation by methylesterase PME-1 are both essential for mouse development. *FASEB J* 39: e70554 (2025)

Ando S, et al.: The luciferase-based *in vivo* protein-protein interaction assay revealed that CHK1 promotes PP2A and PME-1 interaction. *J Biol Chem* 300: 107277 (2024)

Kohyanagi N, et al.: PP2A inhibitor SET promotes mTORC1 and Bmi1 signaling through Akt activation and maintains the colony-formation ability of cancer cells. *J Biol Chem* 300: 105584 (2024)

【共催】長崎大学薬学部 下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念創薬研究教育センター  
長崎大学先端創薬イノベーションセンター

問合せ：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 細胞制御学分野

武田 弘資

TEL: 095-819-2417 E-mail: takeda-k@nagasaki-u.ac.jp