

2019年 2 月 5 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

既存薬再開発による肺腺癌の新規治療戦略 ～癌悪性化の原因タンパク質を標的とした治療薬の開発～

研究成果のポイント

1. 肺腺癌において過剰に発現しているタンパク質 stratifin(SFN)が、癌細胞の増殖を促す腫瘍性タンパク質群の分解を抑制することで肺腺癌の悪性化を引き起こしていることを明らかにしました。
2. SFN 阻害薬候補として、すでに他の効能で臨床使用されている薬剤のライブラリーから制吐剤 Aprepitant と抗血小板薬 Ticagrelor が見出され、動物実験でこの2剤に抗がん作用があることがわかりました。
3. 既存薬再開発により、肺腺癌治療のための新たな抗がん剤候補を発見できる可能性が示されました。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 野口雅之教授、柴綾助教と国立研究開発法人産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター 広川貴次研究チーム長らの研究グループは、肺腺癌において過剰に発現しているタンパク質stratifin(SFN)が、ユビキチン化酵素の一部であるSKP1と結合し、がん細胞の増殖を促すタンパク質群(腫瘍性タンパク質; cyclin E1, c-Myc等)のユビキチン化^(注1)と分解を抑制することで腫瘍の悪性化を引き起こしていることを明らかにしました。このことから、SFNが肺腺癌の新たな治療標的分子となりうる可能性が示唆されました。

さらに、SFNとSKP1との結合部位やSFNタンパク質内のドラッグブルポケット^(注2)をインシリコ技術と分子生物学的手法を組み合わせることにつき止めました。そのデータを基に、SFNとSKP1の結合を阻害できる化合物をインシリコスクリーニング法^(注3)で探索し、制吐剤Aprepitantと抗血小板薬TicagrelorをSFN阻害薬候補として見出し、抗がん作用を持つことも動物実験で確認しました。つまり、すでに他の効能で臨床使用されている薬剤(上市薬^(注4))群に候補を絞ってSFN阻害薬を探索し、“既存薬再開発(Drug repositioning)”で新たな抗がん薬剤開発が可能であることを示しました。抗がん剤として使用されていない上市薬に新たに抗がん剤としての価値が見いだせれば、前臨床試験の段階で安全性が確認できず脱落してしまう可能性を回避でき、臨床試験へスムーズに移行できます。

SFNは初期癌の段階から広く発現しているタンパク質のため、進行癌に限らず、これまで外科手術以外の治療法が確立されていなかった初期肺腺癌に対する薬物治療として、SFN阻害薬が有望な候補であると言えます。

本研究の成果は、2019年2月6日(日本時間7日午前0時)付「Clinical Cancer Research」で公開される予定です。

* 本研究は、AMEDが助成する創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業・開発課題(研究期間:平成29年度開始)および文部科学省が助成する重点課題1「生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築」研究課題(研究期間:平成27年度開始)およびによって実施されました。

研究の背景

肺癌は国内における癌死原因の第一位であり、なかでも肺腺癌は最も発生頻度の高い組織型です。肺腺癌は前癌病変や非浸潤性の上皮内癌を経て、多段階的に悪性化することが知られています。上皮内癌は術後5年生存率が100%であるのに対し、小型であっても浸潤性腺癌になると4分の1の患者は死亡します。本研究グループはこの組織型と予後の差に着目し、上皮内癌に比べて浸潤性腺癌での発現が有意に高い遺伝子として stratifin (SFN)を見出しました。SFNを肺で過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、約3割の個体で肺に腫瘍が自然発生することから、SFNは発癌遺伝子であると考えられます(参考文献1)。

本研究では、SFNが肺腺癌の発癌や悪性化を引き起こすメカニズムの解明と、SFNを標的とした新規抗がん剤開発を目指しました。

研究内容と成果

先行して行った解析から、肺腺癌においてはSFNタンパク質がユビキチン化酵素の一部であるSKP1に結合していることが明らかになりました(参考文献2)。本研究により、SFNはSKP1に結合することで、SKP1が本来形成すべきユビキチン化酵素SCF^{FBW7}複合体の形成を阻害し、その機能を抑制することがわかりました。その結果として、この酵素が本来ユビキチン化の標的とするcyclin E1やc-Mycなど、細胞増殖を促進するタンパク質群が正常に分解されずに細胞内に蓄積することも確認されました。このことから、SFNとSKP1との結合を阻害すれば、細胞増殖因子が分解され、抗がん作用が得られる可能性が示唆されました(図1)。

そこで、インシリコ解析技術を利用してSFNとSKP1との結合部位やSFNタンパク質内のドラッグブルポケットを見出しました。そしてその結果を基に、SFN阻害薬の候補となりうる化合物を探索しました。今回は4000を超える上市薬ライブラリーから、インシリコスクリーニング法で探索し、制吐剤Aprepitantと抗血小板薬Ticagrelorが、SFNとSKP1結合を阻害することを明らかにしました。また、この2剤は肺腺癌担癌マウスモデルを用いた動物実験において用量依存的に腫瘍増大を抑えることも確認しました。この候補薬を投与したマウスの腫瘍ではcyclin E1などのタンパク質量が低いことも示され、このことより、これら2剤の抗がん作用がSFNとSKP1との結合阻害を介したものと考えられました。

今後の展開

肺腺癌の治療薬としては、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬など、多くの薬剤が臨床応用されていますが、高頻度で根治が望めるような治療薬は残念ながら存在しません。この原因は、治療対象が進行肺腺癌であることにあり、肺腺癌を根治させるにはより初期の段階から積極的に治療介入する必要があると考えられます。その一方で、近年のCT検診の普及により、初期肺腺癌の発見数は飛躍的に増加していますが、その基本的治療方法は外科手術以外にありません。しかし複数の腫瘍が肺内に散在的に存在する場合や、慢性肺疾患を併発している場合、高齢者など、外科手術が適応とならない患者も多く存在し、侵襲性の少ない新たな治療戦略が必要です。

SFNは初期の段階から肺腺癌で広く過剰に発現するタンパク質であり、SFN阻害薬は進行癌のみならず、初期癌の進行の予防にも使用できると考えられます。また、近年盛んに開発されている免疫チェックポイント阻害薬も、切除可能な比較的早期の段階の患者に対する術前化学療法臨床試験が始まっています。例えば免疫チェックポイント阻害薬にSFN阻害薬を併用することで、相乗効果が得られる可能性も考えられます(図2)。今後、免疫チェックポイント阻害薬との併剤に向けた前臨床試験、および臨床試験に向けて準備を進める予定です。

参考図

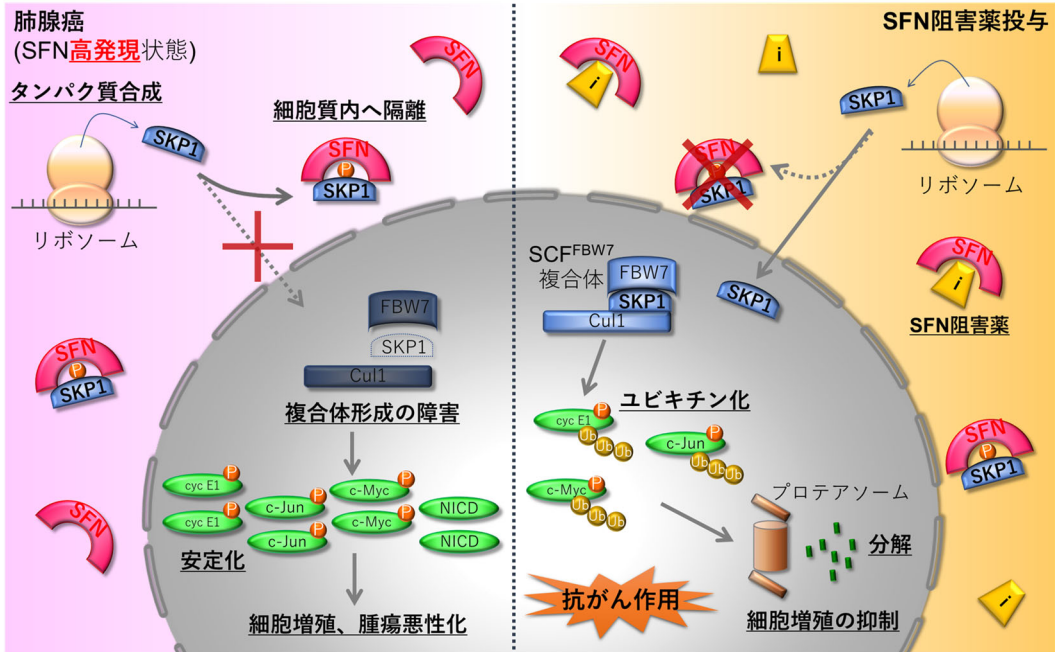


図1. SFN が肺腺癌悪性化を促す分子メカニズムと、SFN 阻害薬の薬効原理。SFN が高発現している肺腺癌細胞内(図左)では、SFN がSKP1 に結合し細胞質内へ隔離することで、核内でのユビキチン化酵素複合体の形成を抑制する。それに対して、SFN 阻害薬を投与すると(図右)、SFN とSKP1 との結合は阻害され、ユビキチン化酵素が正常に腫瘍性タンパク質のユビキチン化を行って分解へ導くため、がん細胞の増殖は抑制され、抗がん作用が発揮される。

SFN阻害薬を用いた肺腺癌治療戦略		
<p>切除可能進行肺腺癌 Neoadjuvant chemotherapy</p> <p>Neoadjuvant Chemotherapyとして SFN阻害薬服用</p> <p>経過観察</p> <p>外科手術 (区域切除)</p> <p>外科手術 (肺葉切除)</p> <p>縮小手術</p>	<p>切除可能進行肺腺癌 Adjuvant chemotherapy</p> <p>外科手術 (肺葉切除)</p> <p>Adjuvant Chemotherapyとしての SFN阻害薬服用</p> <p>標準治療</p> <p>再発</p> <p>術後5年生存率 約40%</p> <p>再発予防</p>	<p>CT検診で発見される初期肺腺癌</p> <ul style="list-style-type: none"> 多発早期がん患者 GGO (ground glass opacity) すりガラス様陰影 結節が複数の肺葉に渡っており、全てを取り切ることが不可能 背景肺に慢性疾患がある 低肺機能のため、手術適応とならない 根治

図2. SFN 阻害薬を用いた肺腺癌治療戦略の構想。CT 検診で発見されるような極めて初期の腺癌に対し、根治を目指した薬物治療を行う(図右)。切除可能な進行肺腺癌に対しては、術前化学療法(Neoadjuvant chemotherapy)と術後化学療法(Adjuvant chemotherapy)に応用できると考えられる(図左、図中)。

用語解説

注1) ユビキチン化

タンパク質修飾の一種で、標的となるタンパク質に結合して目印をつけ、そのタンパク質を分解するはたらきがある。ユビキチンリガーゼなどの働きによりユビキチンタンパク質が基質タンパク質に付加される。ユビキチン修飾されたタンパク質は、プロテアソームにより認識され、タンパク質分解を受ける。

注2) ドラッグブルポケット

化合物が結合できるような化学的・物理化学的性質を持つ、タンパク質の部位。

注3) インシリコスクリーニング法

標的とするタンパク質と化合物の分子構造データを元に、コンピュータ解析により医薬品候補化合物を探索する手法。

注4) 上市薬

上市されずで販売されている薬剤。前臨床試験がすでに行われ、安全性や薬物動態が確認されている。

参考文献

1. Shiba-Ishii A, Kim Y, Shiozawa T, Iyama S, Satomi K, Kano J, Sakashita S, Morishita Y, Noguchi M. Stratifin accelerates progression of lung adenocarcinoma at an early stage. *Molecular cancer* 14(1):142, 2015.
2. Kim Y, Shiba-Ishii A, Nakagawa T, Iemura S, Natsume T, Nakano N, Matsuoka R, Sakashita S, Lee S, Kawaguchi A, Sato Y, and Noguchi M Stratifin regulates stabilization of receptor tyrosine kinases via interaction with ubiquitin-specific protease 8 in lung adenocarcinoma. *Oncogene*, 37(40):5387-5402, 2018.

掲載論文

【題名】 Stratifin inhibits SCF^{FBW7} formation and blocks ubiquitination of oncoproteins during the course of lung adenocarcinogenesis

(Stratifin はユビキチンリガーゼ SCF^{FBW7} の複合体形成を抑制し、癌原タンパク質のユビキチン化を抑えることで、肺腺癌悪性化に寄与する)

【著者名】 Aya Shiba-Ishii, Jeongmin Hong, Takatsugu Hirokawa, Yunjung Kim, Tomoki Nakagawa, Shingo Sakashita, Noriaki Sakamoto, Yukinori Kozuma, Yukio Sato, Masayuki Noguchi

【掲載誌】 *Clinical Cancer Research* doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3631

問い合わせ先

柴 綾(しば あや)

筑波大学 医学医療系 助教

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

野口 雅之(のぐち まさゆき)

筑波大学 医学医療系 教授

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1