

解禁日時:平成30年3月12日(月)午後9時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成30年3月9日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「化合物スクリーニングによりスキルス胃癌特異的に作用する薬剤を発見」 — マウスモデルを基盤とした新規抗がん剤開発プラットフォームを利用して —

【ポイント】

- 胃癌の中でも、スキルス胃癌は浸潤・転移が強く、予後が悪いがんの一つです。それにもかかわらず、スキルス胃癌特異的に作用する薬剤はまだ開発されていません。
- 本研究チームは、以前にヒトスキルス胃癌を忠実に再現するマウスモデルを世界で最初に報告しました。本研究では、このマウスモデルの胃癌から細胞株を樹立することに成功しました。
- このマウススキルス胃癌細胞株を利用して、機能既知化合物ライブラリー*1 をスクリーニングし、がん特異的に作用する薬剤の一つとして合成エストロゲン mestranol を同定しました。さらに、マウススキルス胃癌だけでなく、ヒトスキルス胃癌においても mestranol を含む女性ホルモンががん抑制的に作用することを明らかにしました。
- 本研究成果である、マウスモデルを基盤とした新規抗がん剤開発プラットフォームを利用して、スキルス胃癌特異的に作用する薬剤の開発が加速されることが期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野の田中真二教授、島田周助教、秋山好光講師の研究グループは、同生体材料工学研究所 医療機能分子開発室の影近弘之教授との共同研究で、マウスモデルを基盤とした新規抗がん剤開発プラットフォームを利用して、化合物スクリーニングによりスキルス胃癌特異的に作用する薬剤を新たに発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会 日中韓フォーサイト事業、科学技術振興機構 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)、三菱財団、金原一郎記念医学医療振興財団、安田記念医学財団、ノバルティス科学振興財団等の助成のもとに行われたものであり、その成果は国際科学誌 British Journal of Cancer(ブリティッシュ ジャーナル オブ キャンサー)に2018年3月12日正午(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

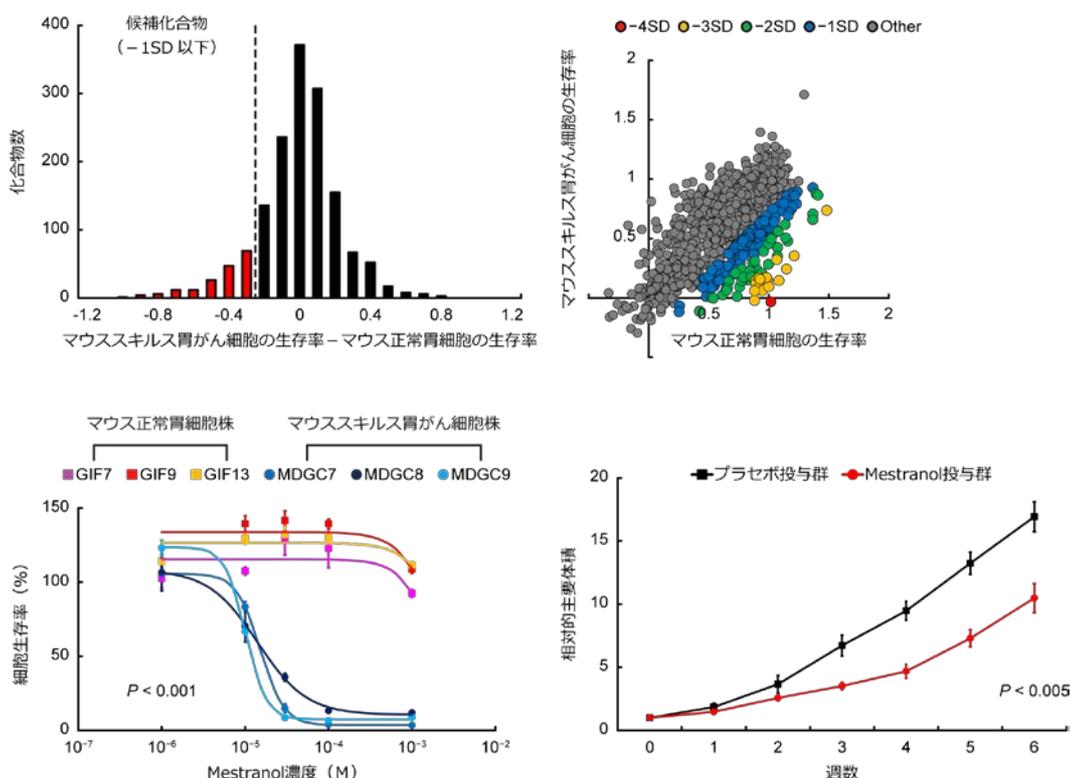
胃癌は、日本において罹患数で第1位(2013年)、死亡数で第3位(2016年)であり、依然として大きな問題となっています。その胃癌の中でも、スキルス胃癌は浸潤が強く、リンパ節転移が多く、予後が悪いがんとして知られています。しかし、スキルス胃癌特異的に作用する薬剤はまだ開発されていません。

本研究チームは、ヒトスキルス胃癌で高頻度に異常が認められる細胞接着分子 E-cadherin とがん抑制因

子 p53 に注目し、これらの遺伝子が胃で特異的にノックアウトされる遺伝子改変マウスモデルを作製しました。そして、このマウスモデルは、ヒトスキルス胃がんを形態学的にも分子生物学的にも忠実に再現することを世界で最初に報告しました。本研究では、このスキルス胃がんマウスモデルを基盤として、スキルス胃がん特異的に作用する薬剤を効率的に開発することができるようなプラットフォームを確立することに成功しました。

【研究成果の概要】

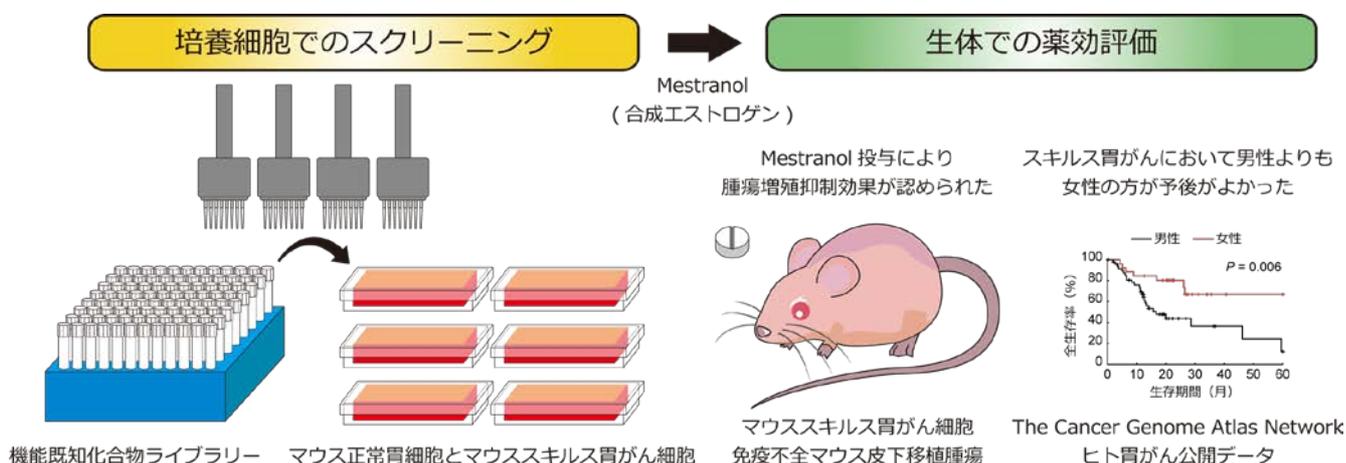
スキルス胃がんマウスモデルの胃がんより樹立された細胞株は、スフェア形成能^{*2}・造腫瘍能^{*3}が高く、従来の細胞障害性抗がん剤に対して耐性があり、がん幹細胞^{*4}様の形質を呈していることが明らかになりました。そこで、このマウススキルス胃がん細胞株に対して、医療機能分子開発室が提供している 1535 種類の機能既知化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、がん細胞特異的に作用する 27 種類の候補化合物を同定しました。その一つである合成エストロゲン mestranol に注目し、mestranol を含む女性ホルモンがマウススキルス胃がん細胞株特異的にエストロゲン受容体 β を介して DNA 傷害性アポトーシスを誘導していることが示されました。同様に、ヒト胃がん細胞株の中でも、E-cadherin 機能異常(変異または発現低下)細胞株は女性ホルモンに対する感受性が高いことが明らかになりました。また、The Cancer Genome Atlas Network が提供するヒト胃がん公開データにおいて、非スキルス型の胃がん患者では予後に男女差はありませんが、スキルス胃がん患者では、男性よりも女性の方が有意に予後がよいこともわかりました。



上: 1535 種類の機能既知化合物のスクリーニング結果(左上: 度数分布図、右上: 散布図)。第 1 段階のスクリーニングとして、統計学的に有意に(-1SD 以下) 195 種類の候補化合物を抽出した(左上: 赤、右上: 色付き)。左下: Mestranol の用量反応曲線。Mestranol を投与すると、マウス正常胃細胞株群(赤)よりもマウススキルス胃がん細胞株群(青)の方が 100 倍以上の低濃度で死滅した。右下: Mestranol の生体内での薬効評価。免疫不全マウスにマウススキルス胃がん細胞を皮下移植し、mestranol を投与したところ、有意に腫瘍増殖抑制効果が認められた。

【研究成果の意義】

一般的に抗がん剤開発に使用されているがん細胞株は、培養を繰り返すうちに元のがんの性質を保持していない細胞集団になってしまっています。そのため、新規開発された抗がん剤が、がん細胞株では効いても、実際の患者のがんには効かないことがある、という問題があります。近年では、患者のがんを免疫不全マウスに皮下移植したもの(PDX: patient derived xenograft)を利用して抗がん剤開発を進めようとしています。しかし、個人間でがんの性質が異なるため、多数の検体が必要となるだけでなく、化合物ライブラリーのスクリーニングにも向かないという欠点があります。本研究では、ヒトスキルス胃がんを忠実に再現するマウスモデルから細胞株を樹立し、このマウススキルス胃がん細胞株を利用して化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、この胃がんマウスモデルで前臨床的に薬効評価を行うという、一貫した新規抗がん剤開発プラットフォームを確立することにより、上記の問題を解決しました。今後は、このプラットフォームを利用してスキルス胃がん特異的に作用する薬剤の開発を進めていくことができるだけでなく、このコンセプトを他のがんにも応用することで、より臨床的に有効性が高い抗がん剤を効率的に開発することができるようになると考えられます。



【用語解説】

*1 機能既知化合物ライブラリー

薬理作用が解明されており、ヒトでの体内動態と安全性が十分に証明されている薬剤で構成される化合物ライブラリー。近年、このような化合物ライブラリーを利用して、本来とは異なる別の疾患の治療薬としても応用できないか模索するドラッグリポジショニングが注目されている。認可に必要な多くの試験を省略することができるため、短期間・低コストで新規治療薬を臨床で使用することができるようになる。

*2 スフェア形成能

がん幹細胞の特徴の一つ。無血清下、低接着プレートで培養したときに、三次元的に増殖し、球状を呈する。

*3 造腫瘍能

がん幹細胞の特徴の一つ。免疫不全マウスに皮下移植したときに、腫瘍を形成する。

*4 がん幹細胞

がん細胞のうち幹細胞様の性質を持つ細胞。がんの転移や再発などに関与するといわれている。

【論文情報】

掲載誌 British Journal of Cancer:

論文タイトル: Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子腫瘍医学分野 田中 真二(タナカ シンジ)

TEL: 03-5803-5184 FAX: 03-5803-0125

E-mail: tanaka.monc@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp