

# AMED理事長賞

## 酸素センシング機構を標的とした 安全性の高いがんの抗転移薬の開発

### <受賞者>

坂本 毅治 (東京大学 医科学研究所 分子発癌分野 准教授)

### <功績>

坂本氏は、がんが転移を起こす際のがん細胞周辺の環境に着眼し、がん細胞の増殖・周辺組織への移動に関わる分子を見出すとともに、そのメカニズムを解明した。治療に難渋する再発・転移がんへの克服に向け、治療薬が待望されている“転移阻害薬”の創出に繋がる先駆的な研究を行い、多大な貢献を果たした。

### <概要>

がん細胞が遠隔臓器に転移するためには、血管内に漏れ出たがん細胞が、転移先臓器で血管外に出る必要がある。その際、低酸素状態を感知するHIF-1というタンパク質の働きが必要であることが知られていた。しかしながら、HIF-1の阻害剤は強い毒性を示すことから、薬剤への応用は困難であった。本研究では、HIF-1を活性化する分子としてMint3を見出し、Mint3が、がん細胞の増殖や血管外への移動を促進し、がんの転移や再発に対して重要な働きをしていることを世界で初めて発見した。Mint3を人工的に欠損させたマウスでは、がん細胞の血管外移動や組織への転移が飛躍的に抑制された。さらに、このマウスでは明らかな毒性が観察されず、Mint3を標的とする安全性の高い、新規「転移阻害薬」の開発に道を開いた。既にシーズ導出を目指した企業との共同研究が開始されており、転移や再発を抑制する新たなコンセプトである“転移阻害薬”の創出が強く期待される。

### <参考>

従来の標的候補因子：

酸素センシング分子 Hypoxia Inducible Factor 1(HIF-1)

➡ HIF-1の直接阻害剤は毒性が高く薬剤応用は困難



### Mint3阻害剤：

HIF-1の直接阻害ではなく、Mint3を制御して「HIF-1の機能阻害」を示すことで、安全性が高く、強い抗腫瘍性を併せ持つ経口投与可能ながん“抗転移薬”の開発が可能 (Hara T et al., PNAS, 2017, Sakamoto T et al., Can Sci, 2017)

### Mint3阻害剤による抗腫瘍効果

