

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発」

(がんの増殖を制御するユビキチン化酵素群を標的とする治療薬の開発)

2. 研究開発代表者： 中山 敬一 (国立大学法人九州大学・生体防御医学研究所)

3. 研究開発の成果：

Fbxw7 は SCF 複合体型ユビキチンリガーゼの基質認識サブユニットであり、c-Myc や Notch、サイクリン E 等の細胞周期を回転させるタンパク質の分解を誘導する。そのため、Fbxw7 は細胞増殖を停止させる作用を有する。幹細胞は大部分が静止期 (G0 期) にあることがわかっているが、この主要なメカニズムは Fbxw7 が細胞増殖因子 c-Myc を分解するためである。この Fbxw7 による静止期維持は幹細胞の維持に重要であることが判明している。

がん幹細胞は正常幹細胞に性質的に類似している部分が多くあり、やはり Fbxw7 による c-Myc の分解が鍵となっている。がん幹細胞は抗がん剤に抵抗性であり、それが再発・転移の原因になるとされるので、最終的ながん征圧を考えた場合ががん幹細胞の撲滅は必須である。がん幹細胞は抗がん剤に抵抗性を持つ理由の一つとして、そもそも抗がん剤の多くは細胞増殖の速い細胞を標的としており、細胞周期が活発に回転している細胞を選択的に殺傷するように開発されたものであるから、静止期にとどまるがん幹細胞には原理的に無効であることが提唱されている。

われわれは Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスを用いた慢性骨髄性白血病モデルにおいて、Fbxw7 の欠損は抗がん剤に対して感受性を大幅に上昇させることを発見した (Takeishi et al., Cancer Cell 2013)。これは Fbxw7 の欠損により c-Myc が蓄積し、その効果によってがん幹細胞が静止期から追いつかれて増殖を再開するため、抗がん剤に対して感受性になるものと考えられた。Fbxw7 の欠損と抗がん剤の投与を同時に行うと、がん幹細胞は撲滅され、白血病は完全に治癒し再発は認められなかった。

これをヒトに応用すべく、Fbxw7 阻害剤の開発を行った。まず Fbxw7 に蛍光タンパク質を融合させ、プラスチックプレートにリン酸化 c-Myc ペプチドを固相化して、Fbxw7 が結合すると蛍光を発するスクリーニング系を構築した。ここに計 24 万種の低分子化合物ライブラリーを投与し、その中から特異性の高い化合物 7 種を選抜した。細胞をこれらの化合物に暴露し、Fbxw7 の抑制効果を c-Myc の蓄積によって検証し、1つの化合物が細胞レベルで c-Myc の蓄積を示したので、これをトゥルーヒット化合物とし、今後の開発の基盤とする予定である。

このスクリーニング施行と並行して、Fbxw7 阻害による副作用の研究も行った。まずヒトの乳がん患者約 400 名の血液中の Fbxw7 mRNA を定量したところ、非常に大きな個体差があることが判明した。また Fbxw7 低値群は高値群に比べて明らかに予後が悪いことが判明した。この現象をマウスで検証するため、骨髄特異的 Fbxw7 コンディショナルノックアウトマウスを用いて種々の腫瘍の転移実験を行ったところ、Fbxw7 欠損状態ではがん転移が異常に亢進している事実を突き止めた。これは骨髄中の間葉系細胞で Fbxw7 が欠損すると、その基質である Notch が蓄積し、その結果 CCL2 の発現が高まることがわかった。分泌された CCL2 は単球・マクロファージ系をがん周囲に誘導し、それががん転移を増進させていることが明らかとなった。そこで CCL2 阻害剤プロパゲルマニウム (既存薬) をマウスに投与するとがん転移を強力に抑制することが明らかとなった (Yumimoto et al., J. Clin. Invest., 2015)。この成果を受けて、現在プロパゲルマニウムをがん転移阻害効果をヒトにおける治験 (第一相試験) で検討しているところである。