



無傷ながん抑制因子活性化創薬

研究者所属・職名：
先端酵素学研究所・教授

ふりがな かたぎり とよまさ

氏名：片桐 豊雅

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「乳がん治療刷新を目指した抑制因子活性化創薬と治療耐性機構の解明」\(2020-2024\)](#)
- [基盤研究\(B\)「乳がん細胞における新規エストロゲン受容体活性化制御分子BIG3の病態機能の解明」\(2016-2018\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「乳がんにおける休眠抑制因子群再活性化を利用した創薬研究」\(2017-2018\)](#)

分野：腫瘍生物学、ゲノム医科学

キーワード：多段階発がん、がん抑制遺伝子、腫瘍形成、タンパク相互作用、足場タンパク質

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

がん発症・進展過程において、がん抑制遺伝子は、通常ゲノム・エピゲノム異常にて不活化するが、その全てに変異が生じているわけではなく、一方、がん遺伝子の活性化など細胞ストレスに応じて、その発現・機能は亢進する。しかしながら、がん発症・進展過程に生じる様々な細胞ストレスに応じて、がん抑制因子が活性化することは、がん細胞にとって極めて不都合である。このことから、我々は「体細胞変異のない“無傷な”がん抑制遺伝子産物の新たな抑制機能喪失機構」の存在を考え、さらにその抑制因子を利用した治療薬の開発を目指した。

● 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

既存のがん治療薬の開発とは全く異なるアプローチとして、タンパク-タンパク相互作用阻害ペプチドによる「体細胞変異のない“無傷な”がん抑制因子の活性化」創薬を目指した。バイオインフォマティクスと生化学的解析法を通じて、がん抑制因子PHB2とその抑制活性を制御する足場タンパク質BIG3の相互作用領域を同定し、その領域のアミノ酸配列からなるペプチド(ERAP)を、細胞膜透過性、プロテアーゼ抵抗性を付与した分子内架橋化ペプチドstapled ERAPを開発し、その抗腫瘍効果およびBIG3-PHB2複合体の治療耐性細胞における役割について検討した(図1)。

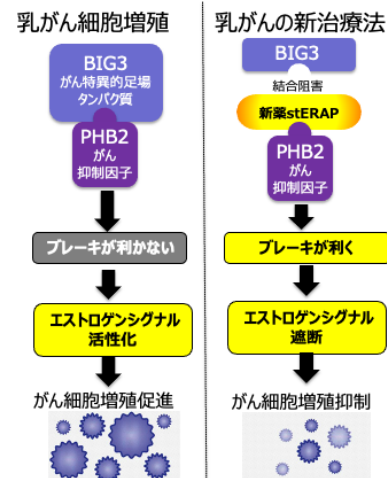


図1 がん抑制因子活性化創薬

無傷ながん抑制因子活性化創薬

研究成果

● どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

エストロゲン受容体 (ERα) 陽性乳がん細胞において、我々がこれまでに同定したがん特異的足場タンパク質 BIG3は、プロテインキナーゼPKAおよびプロテインホスファターゼPP1αと三者複合体を形成し、「がん抑制因子 PHB2」と結合して脱リン酸化させることで、エストロゲンやがん遺伝子の活性化によって活性化されるPHB2の抑制機能を消失させるという「新規のがん抑制因子喪失機構」を提唱した (*Cancer Sci. 2009, Nat. Communi. 2013 & 2017*)。これにより、エストロゲン依存性乳がん細胞では、“無傷ながん抑制因子PHB2”の抑制を受けずに、エストロゲンシグナル依存性の細胞増殖が促進することができる。

さらに、BIG3-PHB2相互作用を標的とした「分子内架橋型ペプチド(stapled ERAP: stERAP)」を開発し、BIG3からPHB2を解放することで、PHB2はその抑制活性に重要なセリン残基がリン酸化されて活性化し、核内ERαの転写活性の抑制および細胞膜直下ERαにも結合して膜型受容体活性化シグナルも抑制する。その結果、乳がん細胞移植マウスに対して、週一度の尾静脈投与で完全なエストロゲン依存性乳がんの抗腫瘍効果を認めた。

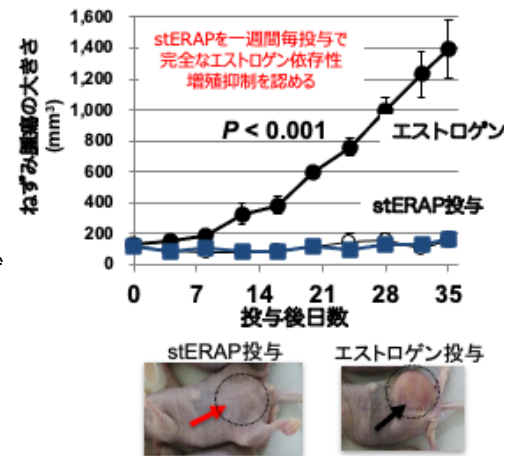


図2 stERAPの抗腫瘍効果

今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

がんの分子病態はゲノムに生じた複数の遺伝子異常の蓄積に起因することは紛れもない事実である。しかしながら、依然ゲノムの一次構造異常やエピゲノム異常のないがん抑制因子が存在することや様々な細胞ストレスにて抑制因子が活性化することから、これらのみでは、がんの多段階発がんを説明することはできない。本研究で明らかにした「BIG3複合体による脱リン酸化機構を介したがん抑制因子PHB2の機能喪失機構」が、この謎を解く一助になることが期待される。

さらに、抑制因子PHB2は耐性関連シグナルを含む非常に多岐にわたるがん関連シグナルを一度に制御する機能を有することから、本研究において開発を進めるBIG3-PHB2相互作用阻害ペプチド薬は、耐性乳がんにおける効果も期待できる。

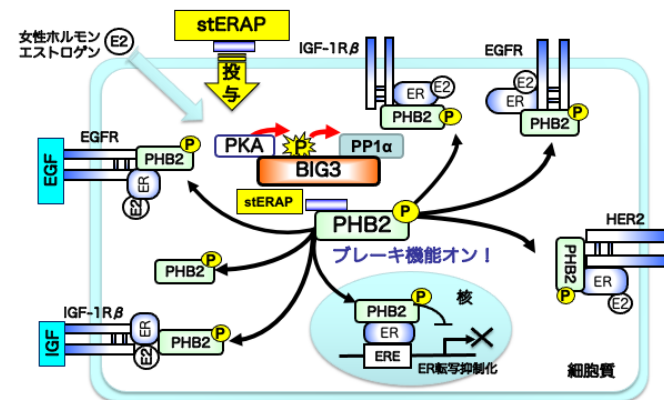


図3 : PHB2の多岐にわたる抑制機能