

PRESS RELEASE (2017/05/16)

膵臓がん幹細胞の生存・転移に重要なしくみを攻撃する化合物の発見 — 緑茶カテキンの研究から生まれた成果 —

九州大学大学院農学研究院の立花宏文主幹教授らの研究グループは、東京工業大学田中浩士准教授の研究グループと共同で、膵臓がん幹細胞の機能を阻害する化合物を発見しました。

膵臓がんは、現在、最も治療の困難ながんの一つと言われており、その5年生存率はわずか5%程度と非常に低いのが現状です。近年、その原因としてがん幹細胞(※1)と呼ばれる細胞集団の機能が注目されていますが、がん幹細胞機能を阻害する有効な手法はいまだ確立されていません。

本研究グループは先行研究において、cGMP(※2)という分子が膵臓がんのがん幹細胞機能に重要な役割を担っていることを見出しました。

そこで、がん細胞にcGMP産生を誘導する緑茶の主要成分EGCG(※3)と、cGMPを分解する酵素として知られるPDE3阻害剤を膵臓がん細胞に作用させたところ、がん幹細胞機能の指標であるスフェロイド形成能(※4)が抑制されました。

また、膵臓がん移植マウスモデルにおいて腫瘍成長ならびに肝臓への転移が劇的に抑制されることを見出しました。

さらに、EGCG誘導体の中からスフェロイド形成能阻害活性に基づくスクリーニングを行い、膵臓がん幹細胞機能を強力に阻害する化合物を発見しました。

本研究により、緑茶カテキンEGCGの作用増強が膵臓がん幹細胞機能の阻害に有効である可能性が示されました。さらに、本研究で発見した化合物は、膵臓がんに対する新たな治療薬となることが期待されます。

本研究成果は、2017年5月15日(月)午前10時(英国夏時間)に国際学術雑誌の「Scientific Reports」にてオンライン掲載されました。

図1

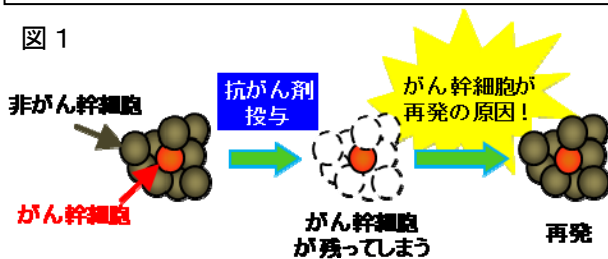
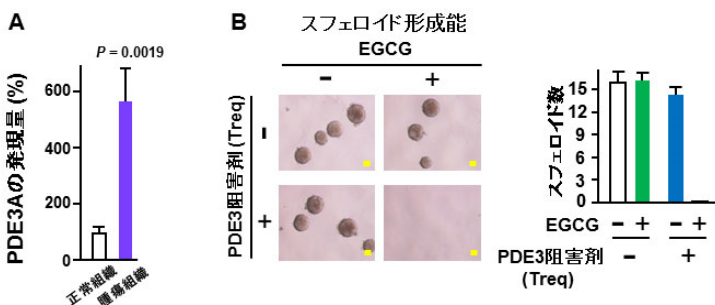


図1：がん幹細胞の転移・再発への関与

図2：EGCGとPDE3阻害剤の併用による膵臓がん幹細胞阻害作用

- A. 膵臓がん腫瘍組織においてcGMPを阻害する酵素であるPDE3Aが高発現している。
- B. EGCGとPDE3阻害剤の併用によりがん幹細胞機能の一つであるスフェロイド形成能が抑制された。

図2



研究者からひとこと：緑茶カテキンの研究が膵臓がんの弱点をあぶり出すとは驚きでした。膵臓がん治療研究の一助となればと思っています。



【お問い合わせ】九州大学大学院農学研究院 主幹教授 立花宏文 (たちばな ひろふみ)
電話：092-642-3008 FAX：092-642-3008
Mail：tatibana@agr.kyushu-u.ac.jp

■背景

膵臓がんは“がんの王様”と呼ばれるほど治療が大変困難ながんとして知られており、5年生存率はわずか5%程度と非常に低いのが現状です。がんにおける予後不良の原因として、転移と再発が挙げられます。抗がん剤の使用により一時は治ったように見えても、一部がまだ残っていたり、がんが既に別の場所に転移していたりして再び増殖し、再発してしまうことが多いのです。このがんの転移と再発には、がん幹細胞が重要な役割を担っていると考えられています。

がん幹細胞はがんの”親玉”です。抗がん剤に強い耐性を持つため、既存の治療薬ではこのがん幹細胞が残存してしまい、これが増殖・分化することで再発が起こると考えられています。また、がん幹細胞は身体の別の場所に移動してそこで生き残り、転移に関わると言われています。このがん幹細胞を有効かつ安全に阻害できる治療法は、いまだ確立されていません。

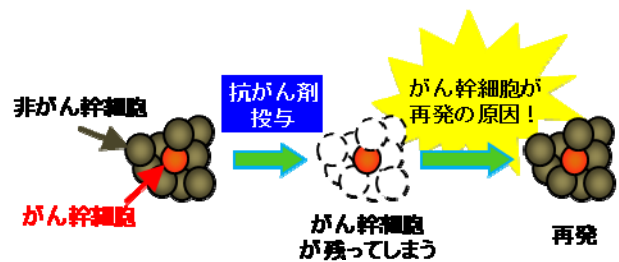


図1. がん幹細胞の転移・再発への関与

■内容

本研究グループは最近、膵臓がんのがん幹細胞性の維持に重要な分子としてFOXO3を同定するとともに、cGMPがFOXO3(※5)の発現を低下させることでがん幹細胞機能を阻害することを明らかにしました(Oncogene 36, 2643-2654 (2017))。一方、緑茶の主要な成分である(-)-Epigallocatechin-3-*o*-gallate (EGCG)が、細胞膜タンパク質67-kDa laminin receptor (67LR)(※6)を活性化してがん細胞にcGMP産生を誘導することを報告していました(J. Clin. Invest. 123, 787-799 (2013))。そこで、EGCGの膵臓がん幹細胞機能に対する阻害効果について検討しましたが、残念ながらEGCGの効果は大変弱いものでした。ところが、腫瘍組織ではcGMPの分解酵素であるPDE3が正常な組織と比較して高発現していることを見出しました(図2-A)。そこで、EGCGの膵臓がん幹細胞阻害作用がPDE3により抑制されているのではないかと考え、EGCGとPDE3阻害剤の併用効果を検討したところ、膵臓がん幹細胞機能の指標であるスフェロイド形成能が著しく阻害されることを見出しました(図2-B)。

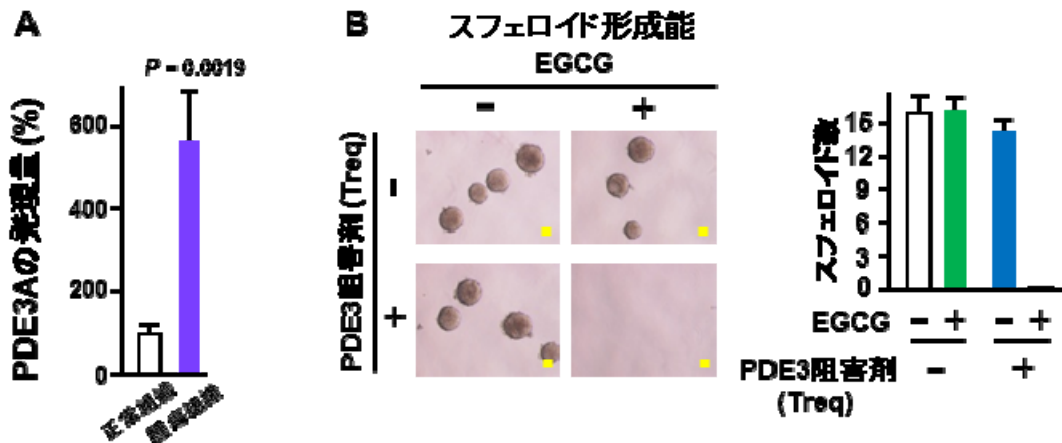


図2. EGCGとPDE3阻害剤の併用による膵臓がん幹細胞阻害作用

- A. 膵臓がん腫瘍組織においてcGMPを阻害する酵素であるPDE3Aが高発現している。
 B. EGCGとPDE3阻害剤(Treq)の併用によりがん幹細胞機能の一つであるスフェロイド形成能が抑制された。

こうした EGCG と PDE3 阻害剤の併用効果が生体内においても発揮されるか確認するために、膵臓がん細胞株 Panc-1 を移植したマウスに EGCG と PDE3 阻害剤を投与しました。その結果、原発巣の腫瘍成長が劇的に抑制され、その作用は現在膵臓がんの治療薬として用いられているゲムシタビンよりも強力であることが示唆されました(図 3-A)。さらに、がん幹細胞機能の一つである転移に対する効果を検討したところ、EGCG と PDE3 阻害剤の併用は膵臓がんの肝臓への転移も抑制することが明らかになりました(図 3-B)。

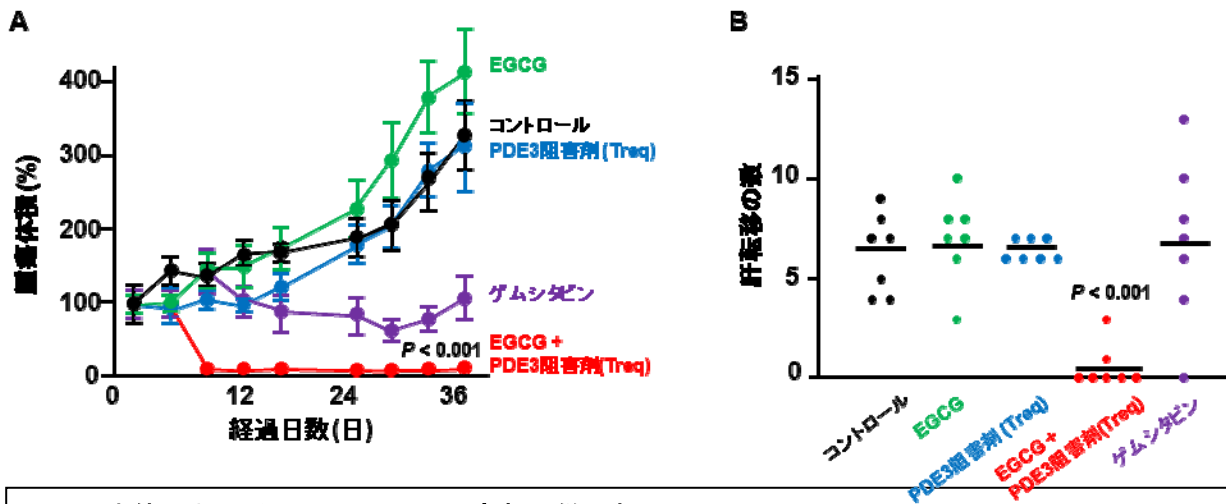


図 3. 生体における EGCG と PDE3 阻害剤の併用効果

A. EGCG と PDE3 阻害剤 (Treq) の併用により腫瘍成長が抑制された。

B. EGCG と PDE3 阻害剤 (Treq) の併用により肝臓への転移が抑制された。

以上の結果を踏まえ、より強力に cGMP 産生を誘導し膵臓がん幹細胞機能の抑制作用を示す EGCG 誘導体を探索しました。23 種類のメチル化 EGCG のスフェロイド形成能阻害活性を指標としスクリーニングした結果、EGCG の 5、7 および 4' 位の水酸基がメチル化された化合物 No. 19 (図 4-A) が強力な作用を示すことを見出しました。また、膵臓がん幹細胞を移植したマウスにこの化合物 No. 19 を投与したところ、EGCG と PDE3 阻害剤の併用と同等以上にマウスの生存期間延長作用が認められました(図 4-B)。

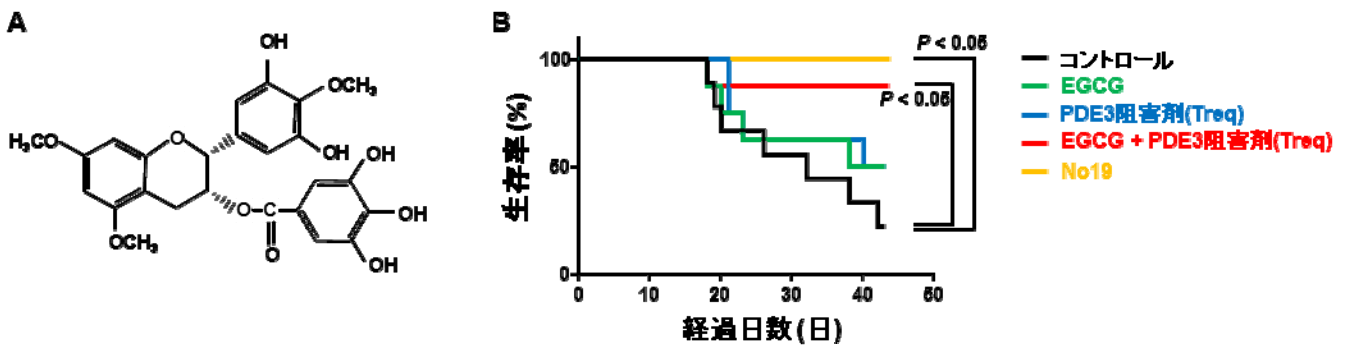


図 4. 67LR の強力なアゴニスト (作動薬) の探索

A. EGCG より強力な膵臓がん幹細胞阻害作用を持つ EGCG 誘導体 NO. 19

B. 67LR のアゴニストにより膵臓がんを移植したマウスの生存期間が延長された。

■今後の展開

膵臓がんに関する様々な研究が行われていますが、その5年生存率はわずか5%程度であり、40年以上ほとんど変わっていないのが現状です。本研究により、67LRの活性化因子である緑茶カテキン EGCG の作用増強が膵臓がん幹細胞機能の阻害に有効である可能性が示されました。つまり、67LRの強力なアゴニスト(作動薬)は膵臓がんに対する新たな治療薬となることが期待されます。

■本研究について

本研究は、科学研究費基盤研究 A「食品因子センシングの機能性 RNA による制御」(研究代表者: 立花宏文 九州大学大学院農学研究院主幹教授)、若手研究(B)「天然物の作用機構解明に基づく新規がん細胞致死機構の探索」(研究代表者: 熊添基文 九州大学大学院農学研究院)の研究成果です。

■用語解説

(※1) がん幹細胞 : 抗がん剤抵抗に関与する分子を多く持つことや休眠状態であることにより抗がん剤に強い抵抗性を有するがん細胞の集団。

(※2) cGMP : 細胞内でさまざまな酵素の活性を調節する分子。血管弛緩などに関与している。

(※3) EGCG((-)-Epigallocatechin-3-*O*-gallate) : 緑茶カテキンの一種であり、緑茶の多彩な生理作用を担うことで知られている。

(※4) スフェロイド形成能 : 細胞が足場非依存的に増殖する能力のことであり、がん幹細胞性の指標として用いられる。

(※5) FOXO3: 細胞の増殖抑制やアポトーシスに関与することから、これまでがん細胞の成長を抑える因子の代表であると考えられてきた。

(※6) 67LR (67-kDa laminin receptor) : がん細胞表面に高発現する膜タンパク質であり EGCG の抗がん作用を仲介する分子。

■論文名

“PDE3 inhibitor and EGCG combination treatment suppress cancer stem cell properties in pancreatic ductal adenocarcinoma”

(PDE3 阻害剤と緑茶カテキン EGCG の併用による膵臓がん幹細胞機能の抑制)

雑誌名 : Scientific Reports 10.1038/s41598-017-02162-9

関連成果論文

“FOXO3 is essential for CD44 expression in pancreatic cancer cells”

(FOXO3 は膵臓がん細胞におけるがん幹細胞制御分子 CD44 の発現に必須である)

雑誌名 : Oncogene 36, 2643-2654 (2017)