



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



RIKEN
Since 1917



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構



九州大学

九州大学広報室
〒819-0395 福岡市西区元岡 744
TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139
MAIL:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp
URL:http://www.kyushu-u.ac.jp

PRESS RELEASE (2017/05/08)

**がん細胞の生存・転移に重要なタンパク質を狙い撃ちする化合物を開発
－難治性がんに対する新しい治療薬の創出に期待－**

九州大学生体防御医学研究所の福井宣規主幹教授、宇留野武人准教授、大学院医学系学府博士課程4年生の田尻裕匡らの研究グループは、東京大学大学院薬学系研究科の金井求教授、理化学研究所横山茂之上席研究員の研究グループと共同で、がん遺伝子Ras(※1)を介したがんの悪性化に、DOCK1というタンパク質が重要な役割を演じていることを発見し、その選択的阻害剤「TBOPP」を世界に先駆けて開発することで、DOCK1阻害によりがんの増殖および転移を抑制できることを実証しました。

がんは我が国の死因の第一位で、年間30万人以上の命を奪っており、重大な社会問題となっています。なかでもRas遺伝子の異常(変異)は、膵臓がんや大腸がんをはじめ多くのがんで認められ、がん全体の3分の1に及ぶにもかかわらず、いまだに有効な治療薬が無く、その対策は急務となっています。本研究グループは、変異Rasによるがんの生存および浸潤には、Rac(※2)という分子の活性化が必要であることに着目し、その制御因子であるDOCK1の機能を解析しました。その結果、DOCK1を発現できないように遺伝子操作したがん細胞では、低栄養条件下での生存性および浸潤能が著しく低下することを見いだしました。そこで、20万を超える化合物ライブラリーをスクリーニングし、ヒット化合物の構造最適化を行い、DOCK1の選択的阻害剤(TBOPPと命名)の開発に成功しました。TBOPPをマウスに投与することで、変異Rasを有するがん細胞の増殖および転移が抑制できます。以上より、TBOPPは変異Rasを有するがんを治療するための新たな創薬リード(※3)になることが期待されます。

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ(LEAP)および次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)の成果で、2017年5月2日(火)正午(米国東部夏時間)に米国科学雑誌「Cell Reports」に掲載されました。

研究者からひとこと：DOCK1阻害剤を開発し、がん治療に貢献したいという私達の夢が、一步実現に近づきました。より効果的で、安全な新しい抗がん剤の創出を目指して、今後さらに研究を進めて参ります。

【お問い合わせ】 九州大学生体防御医学研究所 准教授 宇留野 武人(うるの たけひと)
電話：092-642-6830 FAX：092-642-6829
Mail：uruno@bioreg.kyushu-u.ac.jp
主幹教授 福井 宣規(ふくい よしのり)
電話：092-642-6828 FAX：092-642-6829
Mail：fukui@bioreg.kyushu-u.ac.jp

■背景

がんは我が国の死因の第一位であり、三人に一人ががんで亡くなる時代となっています。Ras はヒトにおいて最初に同定されたがん遺伝子であり、その変異は、がん全体の3分の1に認められるとも言われています。しかしながら、現在までのところ、変異 Ras を持つがんに対する有効な治療薬は開発されておらず、その対策は急務となっています。

正常細胞において Ras は「分子スイッチ」として機能しており、細胞外から刺激を受けた場合にのみ、不活性型（スイッチ OFF）から活性型（スイッチ ON）に変換され、増殖や生存といった細胞活動を支える働きをしています。一方、変異によって Ras が常時活性型になると、がん細胞はマクロピノサイトーシス（※4）を介して細胞外からの栄養分の取り込みを促進させ、低栄養条件下でも生存・増殖できるように変化すると共に、周辺組織に浸潤し、血管やリンパ管を介して遠隔転移するようになります。これまでの研究から、変異 Ras によって誘導されるがんの悪性化には、Rac の活性化が必要であることが知られていましたが、その活性化に関わる分子については不明でした。

■内容

研究グループは、Rac の活性化因子である DOCK1 の発現が多くのがんにおいて悪性度と相関しているということに着目し、このタンパク質の機能解析に着手しました。その結果、変異 Ras を持つがん細胞において、DOCK1 を発現できないように遺伝子操作したところ（DOCK1 欠損がん細胞）、細胞外基質（※5）への浸潤（図 1A）、細胞外からの栄養源の取り込みを担うマクロピノサイトーシス（図 1B）、エネルギー源となるグルタミンを欠乏した培養液中での細胞生存（図 1C）が、いずれも顕著に低下することを見いだしました。また、DOCK1 の変異体を用いた解析から、DOCK1 の Rac を活性化する機能がこれらの細胞応答に重要であることもわかりました。以上より、変異 Ras によるがん細胞の浸潤や生存応答において、DOCK1-Rac 経路が重要な働きをしていることが明らかになりました。

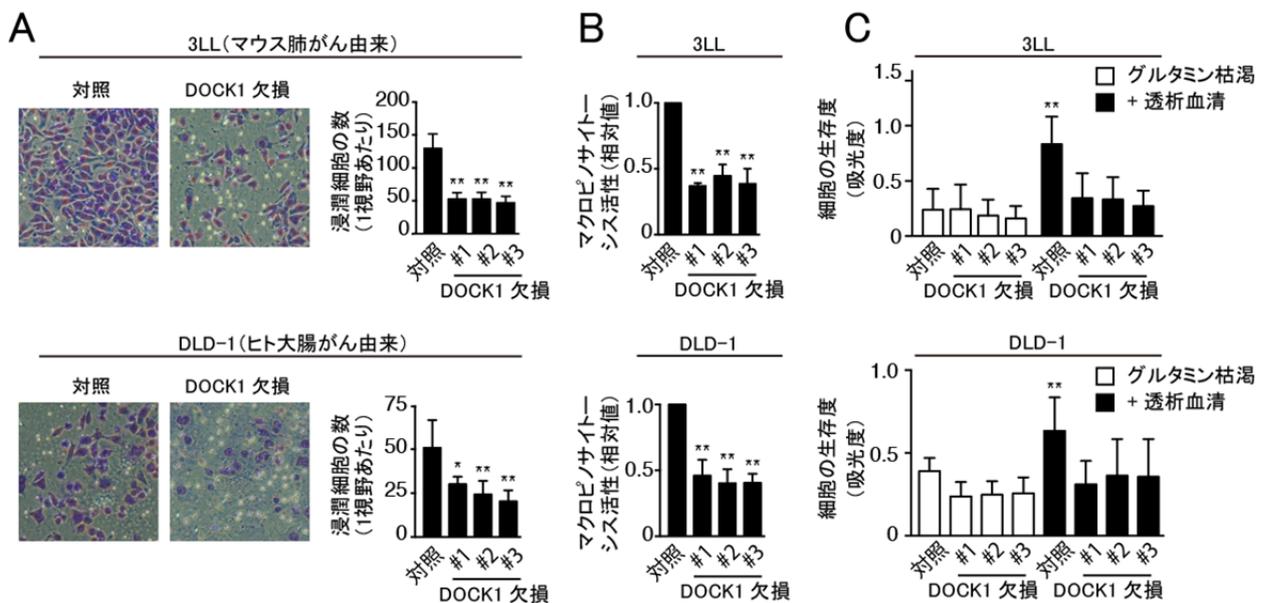


図 1. Ras に変異を持つがん細胞の浸潤、マクロピノサイトーシス、および低栄養条件下での生存は、DOCK1 の遺伝子欠損によって抑制される。

A: DOCK1 欠損がん細胞では、対照となる細胞に比べて、浸潤能が抑制されている。

B: DOCK1 欠損がん細胞では、対照となる細胞に比べて、マクロピノサイトーシスが抑制されている。

C: DOCK1 欠損がん細胞では、対照となる細胞に比べて、低栄養条件下での生存性が低下する。

上段: 3LL (マウス肺がん由来細胞)、下段: DLD-1 (ヒトの大腸がん由来細胞)、#はクローン番号を示す

DOCK1 には免疫細胞の遊走・活性化に重要な DOCK2 という近縁分子が存在する事から、がん治療のためには選択的に DOCK1 を阻害することが必要となります。そこで、20 万を超える化合物ライブラリーをスクリーニングし、ヒット化合物の構造最適化を行い、最終的に薬効や DOCK1 選択性の点で優れた化合

物として TBOPP を開発しました (図 2A)。TBOPP で処理したがん細胞は、DOCK1 欠損細胞の場合と同様に、浸潤応答やマクロピノサイトーシス、低栄養条件下での生存性が顕著に抑制されました (図 2B, C, D)。一方、免疫細胞の運動には DOCK2 を介した Rac 活性化が重要な役割を演じることが知られていますが、TBOPP は同じ濃度で、免疫細胞の動きには全く影響を与えませんでした。このことから、TBOPP は、細胞レベルにおいても DOCK1 と DOCK2 を識別していることが明らかになりました。

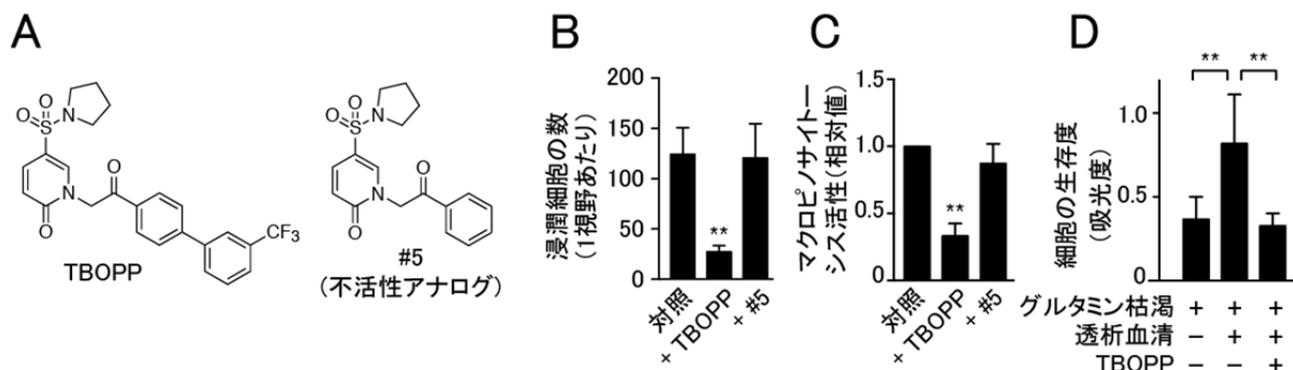


図 2. DOCK1 選択的阻害剤 TBOPP は、変異 Ras を有するがん細胞の浸潤、マクロピノサイトーシス、生存を抑制する。

- A: TBOPP と DOCK1 阻害活性のないアナログ (#5) の構造。
 B: TBOPP は、マウス肺がん細胞株 3LL の浸潤を抑制する。
 C: TBOPP は、3LL 細胞のマクロピノサイトーシスを抑制する。
 D: TBOPP は、3LL 細胞のグルタミン欠乏条件下での生存を抑制する。

最後に、動物個体内において、TBOPP ががんの増殖や転移をブロックできるかを検討しました。マウスに TBOPP を投与すると、図 3A に示すように、高転移性がん細胞株の肺転移が顕著に抑制されました。また、肺がん細胞株や大腸がん細胞株の生着・増殖も抑制されました。このことは、DOCK1 の選択的阻害が、変異 Ras を持つがんに対する新しい治療薬となる可能性を示しています。

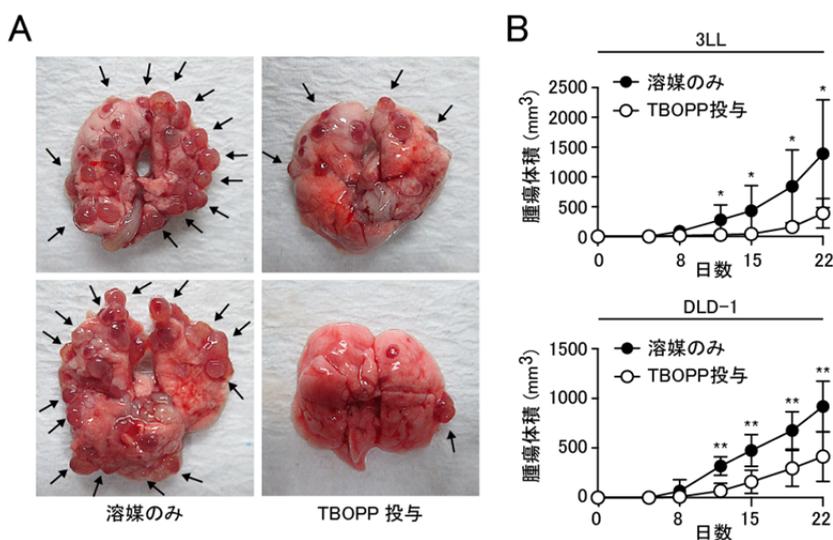


図 3 DOCK1 阻害剤の投与によって、がんの転移および増殖が抑制される。

- A: 高転移性のマウス肺がん細胞株 ex-3LL の肺転移は、TBOPP 投与によって抑制される。
 B: マウス肺がん細胞株 3LL (上段) とヒト大腸がん細胞株 DLD-1 (下段) の増殖は、TBOPP 投与によって抑制される。

■今後の展開

Ras の発見から 30 年以上が経過しますが、変異 Ras を持つがんに対する治療薬の開発は、これまでうまくいっていませんでした。本研究グループは、変異 Ras によって誘導される浸潤応答や栄養分の取り込みに、DOCK1 が重要な働きをしていることを突き止め、その選択的阻害剤として TBOPP を開発しました (図 4)。TBOPP は、がんを兵糧攻めにすると同時に、その浸潤・転移を未然に防ぐことができる化合物であり、変異 Ras を有する難治性がんに対する画期的な治療薬の創出につながることを期待されます。

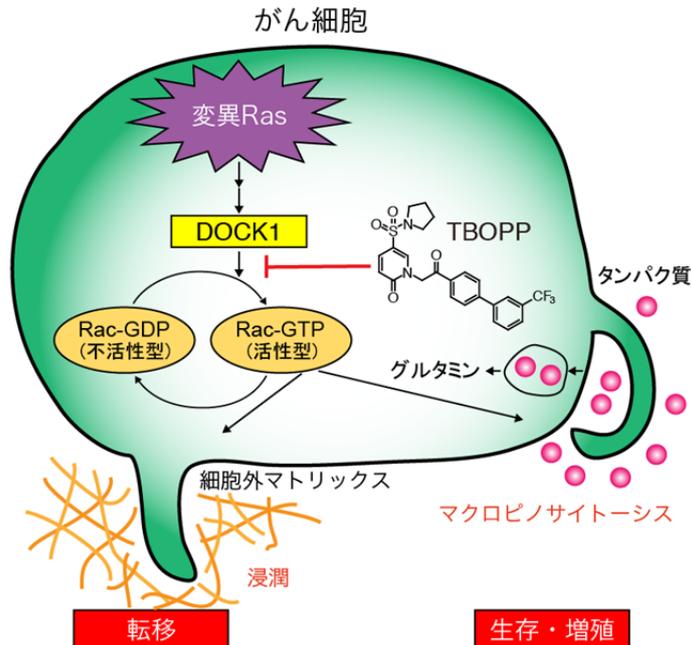


図 4 変異 Ras によるがん細胞の悪性化と DOCK1 の働き (模式図)

変異 Ras の下流において、DOCK1 は Rac を活性化する。活性化された Rac は細胞の形態を変化させ、浸潤突起を形成し細胞外基質への浸潤を促すと共に、マクロピノサイトーシスを介して、細胞外からのタンパク質の取り込みを促進し、グルタミンの供給源として利用する。DOCK1 の選択的阻害剤である TBOPP は、DOCK1 による Rac 活性化を抑え、がん細胞の浸潤とマクロピノサイトーシスを同時に抑制できる化合物である。

■本研究について

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ (LEAP) における研究課題「DOCK ファミリー分子の生体機能と動作原理の解明に基づく革新的医薬品の創出」および次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT/平成 27 年度終了) における研究課題「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」(Rac 活性化機構を標的としたがん細胞の浸潤・転移を抑制する低分子化合物の開発) の研究成果です。

■用語解説

(※1) Ras : 1982 年に、ヒトにおいて最初に発見されたがん遺伝子である。通常は分子スイッチとして機能するが、恒常的に活性型として存在するような変異が起きると、細胞内で常にスイッチが ON の状態となって、がん化を引き起こす。

(※2) Rac : Ras と同様に分子スイッチとして機能する分子であるが、主に細胞の形態変化を誘導することで、細胞運動やマクロピノサイトーシスに重要な役割を演じている。今回同定した創薬標的である DOCK1 は、Rac を活性型に変える機能を有する分子である。

(※3) 創薬リード : 細胞レベルおよび個体レベルで有用性が確認されたもので、実際臨床の現場で用いられる薬の元となる化合物。

(※4) マクロピノサイトーシス：細胞膜の一部が変形して、細胞外の栄養源を細胞内に取り込む現象。

(※5) 細胞外基質：コラーゲンといった細胞外に存在する様々な物質の総称。

■論文名

“Targeting Ras-Driven Cancer Cell Survival and Invasion through Selective Inhibition of DOCK1”
(DOCK1の選択的阻害によってRasが引き起こすがん細胞の生存と浸潤を狙い撃ちする)

雑誌名：Cell Reports

【報道に関するお問い合わせ】

九州大学広報室

電話：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimui.kyushu-u.ac.jp

東京大学薬学部庶務チーム

電話：03-5841-4719 FAX：03-5841-4711

Mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL：048-467-9272 FAX：048-462-4715

Mail：ex-press@riken.jp

【事業に関するお問い合わせ】

(革新的先端研究開発支援事業)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

基盤研究事業部 研究企画課

電話：03-6870-2224

Mail：kenkyuk-ask@amed.go.jp

(次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 がん研究課

電話：03-6870-2221

Mail：cancer@amed.go.jp