

がんの転移を強力に抑制する既存薬を発見

ポイント

- がんニッチの形成に関わる重要たんぱく質「Fbxw7」が「CCL2」を抑制する作用を持つことを発見。
- Fbxw7が低下するとCCL2が上昇し、がん転移が増加する。
- 上昇したCCL2を阻害するプロパゲルマニウム（既に肝炎治療薬として臨床的に使用されている既存薬）によって、がん転移を強力に抑制することに成功。

次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）の一環として、九州大学 生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授らの研究チームは、がんニッチ^{注1)}を制御する重要なたんぱく質であるFbxw7^{注2)}を発見し、既存薬であるプロパゲルマニウム^{注3)}（CCL2阻害剤）によって、がん転移を強力に抑制することに成功しました。

がん細胞の周囲には「がんニッチ」と呼ばれる細胞群が存在し、がん細胞の増殖や転移を積極的に手助けしていることが知られています。特に血液由来の「線維芽細胞」や「単球細胞」はがんニッチの構成因子として重要です。がん治療においては、がん細胞だけでなくがんニッチも同時に消滅させる必要があります。しかし、どのようなメカニズムでがんニッチが形成されるかについてはあまりわかっていませんでした。

Fbxw7はがんが多く変異が見つかっている分子ですが、ヒトでは体質的にFbxw7量が高い人と低い人がいます。研究チームは乳がん患者の血液細胞を調べ、Fbxw7の発現量が低い人はがんが再発しやすくなることを発見しました。またヒトと同じように、マウスでFbxw7の量を下げる（人工的に遺伝子を破壊^{注4)}する）と、がんの転移が起りやすくなることを見出しました。Fbxw7が低い状態では、がん周囲にいる線維芽細胞から「CCL2^{注5)}」とよばれるたんぱく質が過剰に分泌され、それががん細胞の周りに単球細胞^{注6)}を異常に呼び寄せて、がんニッチを作り上げていました。このCCL2の働きを阻害するためにマウスにCCL2阻害剤であるプロパゲルマニウムを投与すると、単球細胞の集積がみられなくなり、転移先でのがん細胞の増殖が抑えられました。プロパゲルマニウムは既に肝炎治療薬としてヒトに使用されている薬物（既存薬）であり、なるべく早い時期にプロパゲルマニウムの臨床治験を進めていく予定です。

本研究成果は、2015年1月2日（米国東部時間）に米国科学雑誌「Journal of Clinical Investigation」で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）

研究領域：「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」

（プログラムリーダー：野田 哲生（公財）がん研究会 がん研究所 所長）

研究課題名：「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」

研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授）

研究期間：平成23年4月～平成28年3月

P-DIRECT では次世代のがん医療を担う日本の優れた基礎研究のシーズを、製薬・医療機器企業等に受け渡すことのできるレベルまでに、効率的、かつ速やかに育て上げることができる新たな研究システムの早急な構築を目指しています。

＜研究の背景と経緯＞

がん細胞はそれ単独で存在するのではなく、たくさんの周辺細胞に取り囲まれています。近年、この周辺細胞ががん細胞の生存・増殖をサポートする「がんニッチ」を形成することがわかってきました（図1）。がんニッチ細胞は、がん細胞の成長に必要な成長因子などを分泌したり、がん細胞を殺しに来た免疫細胞の機能を低下させたりすることで、がん細胞の増殖や転移を手助けしています。このため、がん治療においては、がん細胞だけでなく「がんニッチ」も同時に消滅させることにより、がんの進行が抑制できることが期待されます。しかし、これまでのがん研究は、主にがん細胞自身の性質や変異について研究が行われてきたため、がんニッチがどのようなメカニズムで形成されるかについてはあまり知られていませんでした。これと同様に、これまでの抗がん剤は、がん細胞に働きかけて細胞の増殖を抑制する作用を持つものが多く、がんニッチの消滅に働きかける抗がん剤はほとんど開発が進んでいませんでした。

Fbxw7はがん細胞でよく解析されてきたたんぱく質であり、これまでに細胞の増殖を抑制する効果が知られてきました。研究チームは新たに、がんニッチにおけるFbxw7の機能に着目して解析を行いました。

＜研究の内容＞

本研究チームはまず、乳がん患者の血液細胞のFbxw7の解析を行いました。その結果、血液細胞のFbxw7量は個人により高低があり、Fbxw7の発現量が低い人はがんが再発しやすくなることを発見しました（図2左）。乳がんの種類には主にホルモン受容体陽性乳がん^{注7)}、HER2陽性乳がん^{注8)}、トリプルネガティブ乳がん^{注9)}の3つが挙げられます。このうち、もっとも悪性度の高いトリプルネガティブ乳がんを持つ患者さんのうち、Fbxw7が高い人の再発は1割にも満たないのですが、低い人は5割の確率で再発してしまいます（図2右）。この結果は、血液細胞中のFbxw7量を測定することで、がん患者の予後が予測可能であることを示しています。

次に、血液細胞（骨髄細胞）でFbxw7を人工的に欠損させたマウスを作製し、がん細胞を移植する実験を行いました。悪性黒色腫（メラノーマ）細胞、肺がん細胞、乳がん細胞をマウスに移植したところ、全てのがん細胞で肺への転移が上昇しました（図3）。また、Fbxw7欠損マウスではがん細胞移植後すぐに死んでしまいました（図4）。つまり、骨髄細胞のFbxw7が低下したことが原因となって、がん転移が起こりやすくなり予後不良につながるということが判明しました。

このマウスの肺をよく調べてみると、多数の骨髄細胞ががん細胞を取り囲んでがんニッチを形成していました。Fbxw7を欠損させたマウスのがんニッチには、多くの骨髄細胞、とりわけ単球細胞がたくさん集まっており、この単球細胞ががん細胞の増殖を手助けしていることがわかりました（図5）。さらに、Fbxw7を欠損させたマウスでは、単球細胞を呼び寄せる効果を持つ「CCl2」とよばれるたんぱく質の発現量が上昇していることを発見しました。つまり、Fbxw7の低下はCCl2の上昇を促し、がんニッチ形成を加速していることが示されました。このCCl2を抑制できれば、がんニッチを消滅させることが期待できます。

実際にCCl2の上昇の効果を抑制するために、Fbxw7を欠損させたマウスにCCl2阻害剤であるプロパゲルマニウムを投与しました。その結果、がん転移部位に単球細

胞は集積せず、転移部位でのがん細胞の大きさが著しく小さくなりました（図6）。すなわち、既存薬を用いたCCCL2抑制によりがん転移を抑制することに成功しました。

以上の結果から、がんニッチ細胞のFbxw7はCCCL2量を制御することで、がん細胞の転移を抑制している機能をもつことが明らかになりました。本研究により、がんニッチ形成機構の一端が明らかとなり、今後さらなる研究の進展が注目されます。

＜今後の展開と応用への期待＞

新薬の開発は成功率が低いことや莫大な資金がかかることから、近年その成功率は低下してきており、代わって既存薬を別の治療疾患薬として適応拡大させる「ドラッグリポジショニング」が見直されてきています。本研究に用いたCCCL2抑制剤（プロパゲルマニウム）は既に医薬品として承認されており、これまで経口B型慢性肝炎治療薬として用いられてきました。今後、本治療薬が実際のがん患者に対して転移抑制効果を持つかどうか、治験を進めていきたいと考えています。

<参考図>

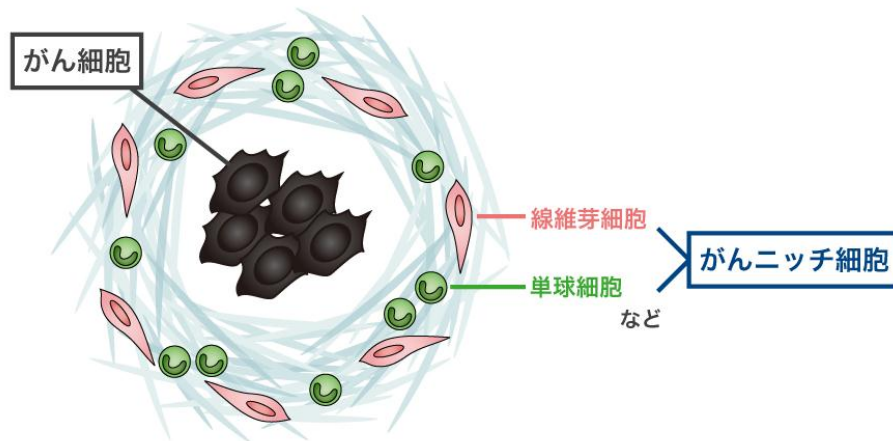


図1 がん細胞とがんニッチ細胞

がん細胞はたくさんの周辺細胞に取り囲まれており、がん細胞の生存・増殖をサポートする「がんニッチ」を形成します。がんニッチを形成するがんニッチ細胞は、がん細胞の成長に必要な成長因子などを分泌したり、がん細胞を殺しに来た免疫細胞の機能を低下させたりすることで、がん細胞の増殖や転移を手助けしています。

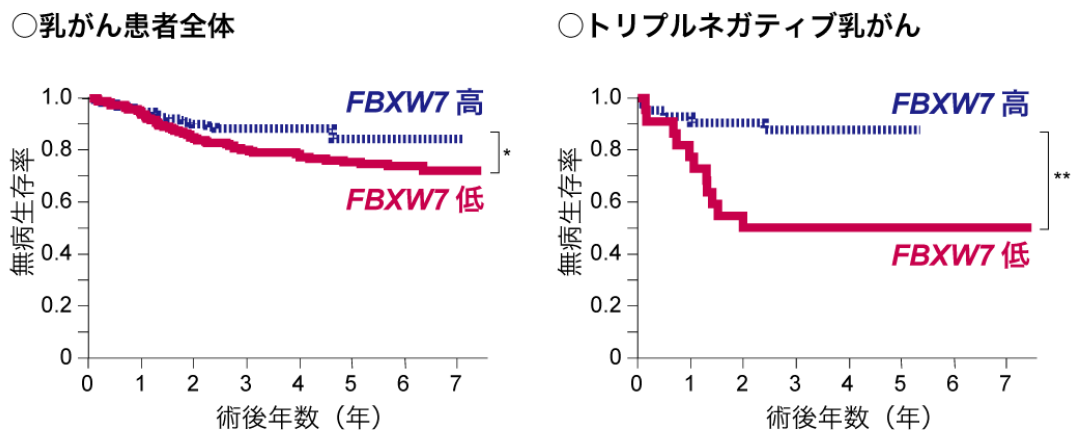


図2 血液細胞のF b x w 7量と無病生存率

ヒトでは体質的に血液細胞中のF b x w 7量が高い人と低い人がいることがわかっています。このF b x w 7量が低いと、がんの再発が起こりやすくなります(図左)。トリプルネガティブと呼ばれる悪性度の高い乳がんを持つ患者のうち、F b x w 7が高い人の再発は1割にも満たないのですが、低い人は5割の確率で再発してしまいます(図右)。

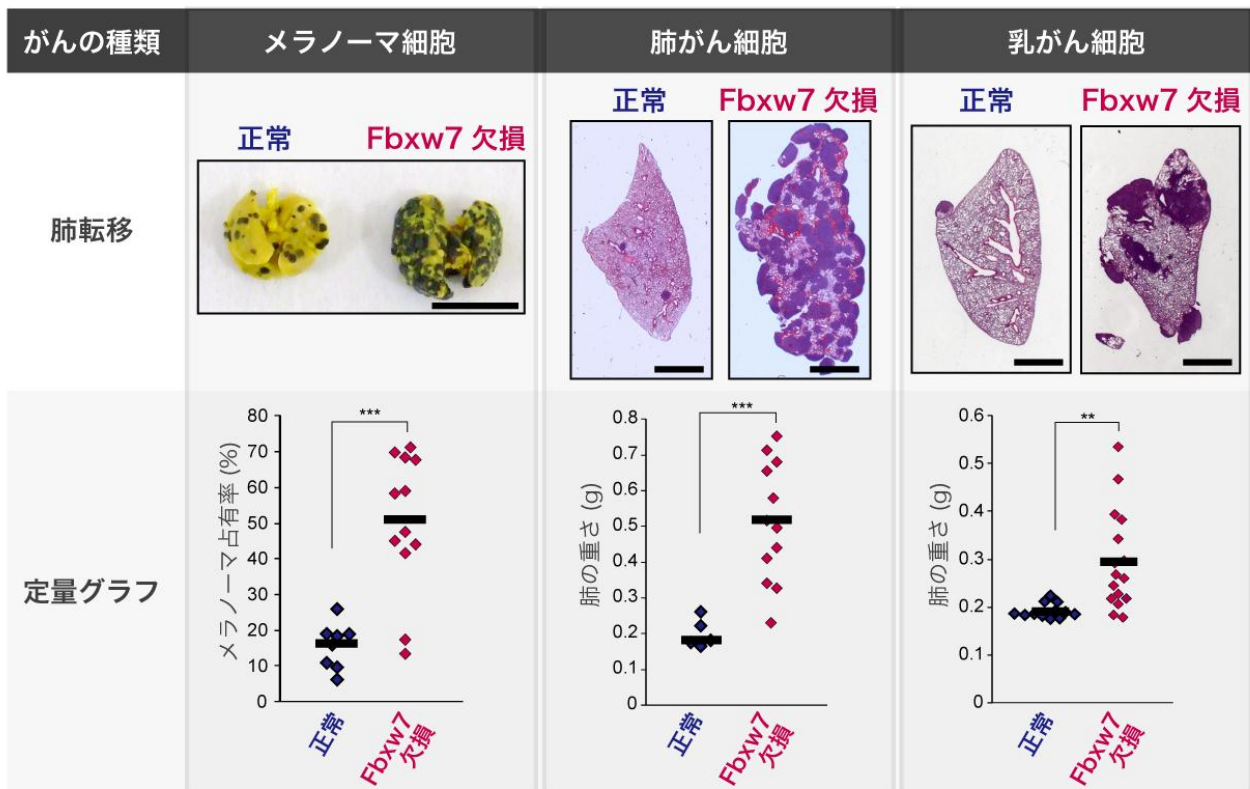


図3 Fbxw7人工欠損マウスは転移が起こりやすい

Fbxw7を人工的に欠損させたマウスに悪性黒色腫（メラノーマ）細胞（左）、肺がん細胞（中央）、乳がん細胞（右）を移植しました。Fbxw7人工欠損マウスでは、いずれのがん種においても多くのがん細胞が肺に転移しています。

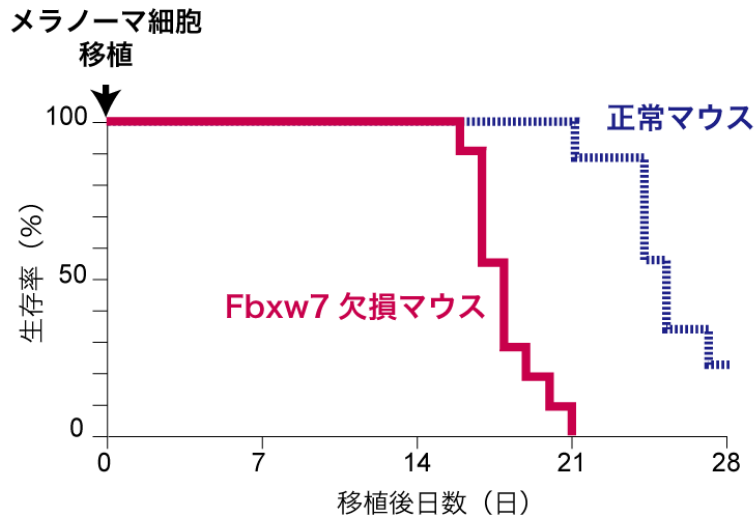


図4 F b x w 7 人工欠損マウスはがん移植後早期に死にやすい

F b x w 7 を人工的に欠損させたマウスに悪性黒色腫(メラノーマ)細胞を移植しました。F b x w 7 人工欠損マウスはがん移植後早い時期に死んでしまいます。

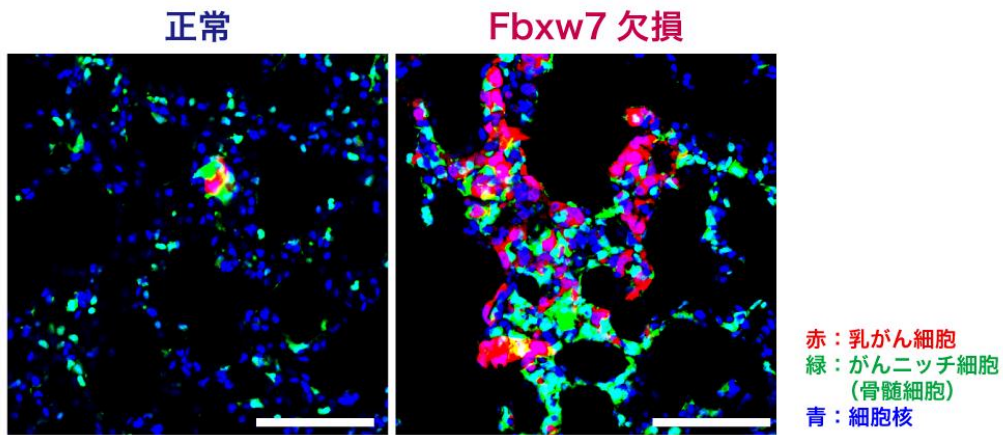


図5 F b x w 7 人工欠損マウスはがんニッチが増大している

F b x w 7 を人工的に欠損させたマウスでは、肺に転移した乳がん細胞(赤)の周りを多数の骨髄細胞(緑)が取り囲んでおり、がんニッチを形成しています。

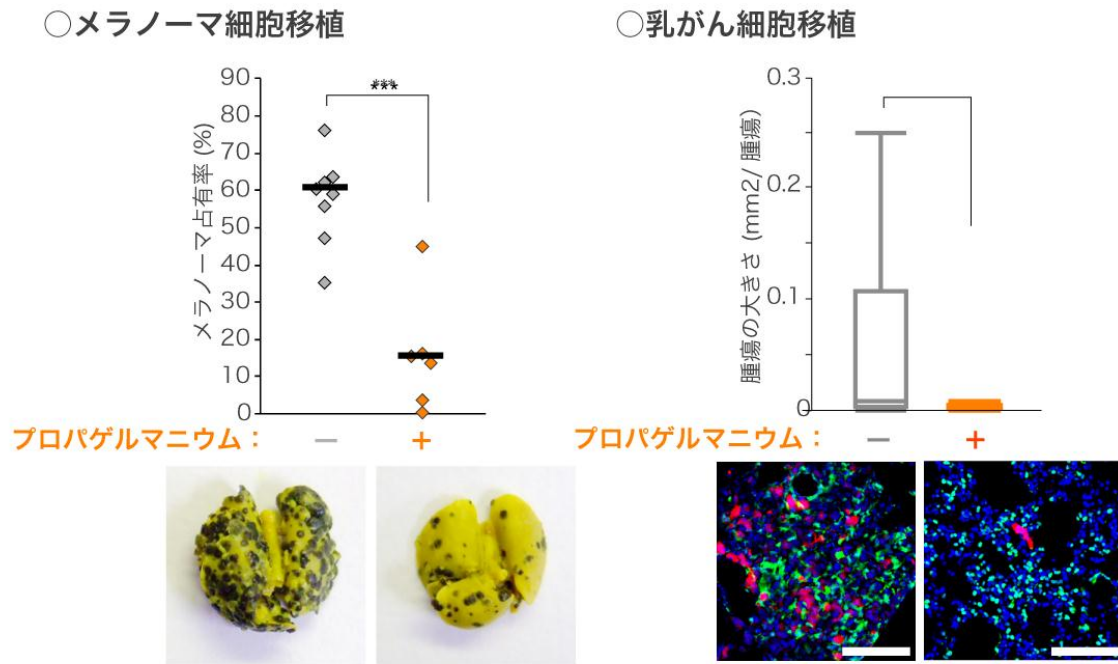


図6 CCL2阻害薬（プロパゲルマニウム）はがん転移を抑制する

Fbxw7を人工的に欠損させたマウスに悪性黒色腫（メラノーマ）細胞（左）もしくは乳がん細胞（右）を移植しました。このマウスにCCL2阻害薬（プロパゲルマニウム）を投与すると、どちらのがんでも転移したがんの増殖を強力に抑制することができました。

<用語解説>

注1) がんニッチ

がん細胞の周囲を取り囲む細胞集団のことをいいます。がん細胞にさまざまに働きかけることで、がん細胞の増殖や転移を手助けします。

注2) F b x w 7

細胞の増殖を抑える働きをもつことが知られているたんぱく質です。研究グループはF b x w 7がCCL2を抑えるという新しい機能を発見しました。

注3) プロパゲルマニウム

CCL2を抑制する働きをもつ既存薬であり、医薬品として承認されている唯一の有機ゲルマニウム製剤です。これまでは、経口B型慢性肝炎治療薬として用いられてきました。

注4) 人工的にF b x w 7を破壊したマウス

遺伝子进行操作することにより、目的の遺伝子を破壊・欠損させ、働かなくなるようにしたマウスです。今回は骨髄細胞でF b x w 7遺伝子を人工的に欠損させたマウスを使用しました。

注5) CCL2

骨髄細胞の1つである単球細胞を集める力を持った「ケモカイン」と呼ばれるたんぱく質です。

注6) 単球細胞

骨髄から作られる細胞の1つです。がんニッチにおいては、血管を新しくついたり、がん細胞を殺しに来た免疫細胞の機能を低下させるなどの働きをもっています。

注7) ホルモン受容体陽性乳がん

乳がんのサブタイプのうち、ホルモン受容体をもつものです。女性ホルモンをえさにして増殖するため、ホルモン療法によりホルモン刺激を受け取れない環境をつくり治療しています。予後は比較的良好です。

注8) HER2陽性乳がん

乳がんのサブタイプのうち、HER2というたんぱく質をもつものです。HER2からの増殖刺激をブロックするハーセプチンという薬を用いて治療しています。予後は比較的良好です。

注9) トリプルネガティブ乳がん

乳がんのサブタイプのうち、ホルモン受容体もHER2も持たないものです。現在、確立された治療法は存在しません。

<論文名>

“F-box protein Fbxw7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner”
(F b x w 7 は、非細胞自律的に癌転移を抑制する)

<お問い合わせ先>

<研究内容に関すること>

中山 敬一 (ナカヤマ ケイイチ)

九州大学 生体防御医学研究所 分子医科学分野 主幹教授

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

Tel : 092-642-6815 Fax : 092-642-6819

E-mail : nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<P-DIRECTの事業に関すること>

清木 元治 (セイキ モトハル)

P-DIRECT 革新的がん医療シーズ育成グループリーダー

〒135-8550 東京都江東区有明三丁目8番31号

公益財団法人がん研究会 がん研究所内

P-DIRECT 事務局

Tel : 03-3570-0404 Fax : 03-3570-0436

E-mail : jisedaigan.admin@jfcr.or.jp

<http://p-direct.mext.go.jp/>