

再発卵巣癌に対する新規分子標的治療薬の開発への取り組み

Translating research of ovarian cancer for the invention of new molecular targeted therapy

グループ紹介

研究代表者：中山健太郎 (医学部・講師)、宮崎康二 (医学部・教授)
 研究協力者：石橋雅子 (医学部・助教)、シャミマ ヤスミン (医学部・大学院生)、
 片桐敦子 (医学部・助教)、中山真美 (医学部・研究生)、飯田幸司 (医学部・教務員)

Principal investigator : Kentaro Nakayama (MD, PhD), Kohji Miyazaki (MD, PhD)
 Research members : Msako Ishibashi (MD), Yeasmin Shamima (MD), Atsuko Katagiri (MD),
 Naomi Nakayama (MD), Kouji Iida (MD)

概要

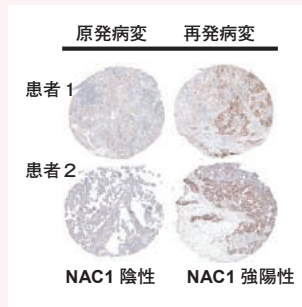
卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後が悪く、女性の癌死において4番目に多いとされます。その理由として、発見時に既に進行期である事と、再発率が高く、一度再発すると70%の症例で現在広く使われている白金製剤に対し耐性を示すことがあげられます。薬剤耐性能を獲得した再発卵巣癌に対する新規分子標的薬の開発が期待される中、私達は、卵巣癌サンプルをゲノムワイドに遺伝子発現変化を検索する事で、そのターゲットとなり得る新規癌関連遺伝子NAC1を発見しました。NAC1はBTB/POZファミリーに属するタンパクであり、再発卵巣癌および薬剤耐性、腫瘍細胞の増殖、生存に関与しています。我々は、そのタンパクの働きを阻害する事で、がん細胞の増殖を抑制し、腫瘍細胞死を誘導できる事を発見しました。すなわち、今後、NAC1をターゲットにした新規分子標的治療を確立する事により、再発卵巣癌はもとより、NAC1発現を有する種々の癌に対しての新しい治療法の開発が期待されています。

Ovarian cancer is the most lethal gynecological cancer and the 4th major cause of cancer death among women. The reason is that ovarian cancer is often discovered when it is in progressed stage and the possibility of recurrence is quite high. Moreover, once it recurs, most cases (more than 70 %) show the drug resistance for platinum drug which is now widely used in the first line chemotherapy. In this situation, it is considered to be very important that the new molecular targeted drug is invented for those recurrent drug resistant types of cancer. As we investigated the alteration of whole genome of ovarian cancer samples, we detected the certain BTB/POZ family member gene called NAC1 was strongly related to cancer recurrent, drug resistance and cancer cell survival. Then, we figured out that proliferation of cancer cells was suppressed and cancer cell death was induced by blocking the role of NAC1. Therefore, we will be able to make a tremendous progress of cancer therapy by establishing new molecular targeted drug of NAC1.

特色研究成果今後の展望

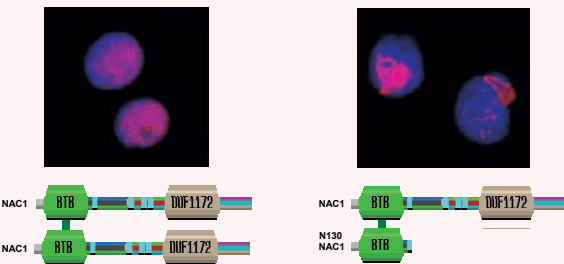


私達の注目しているNAC1遺伝子はBTBドメインを有する、BTB/POZファミリー遺伝子であり、BCL6、PLZF等の癌遺伝子もその仲間と考えられます。これらBTBタンパクの多くは転写因子として働いています。これらはBTBドメインを介してホモ、ヘテロダイマーを形成し、様々な転写制御因子と結合すると考えられます。

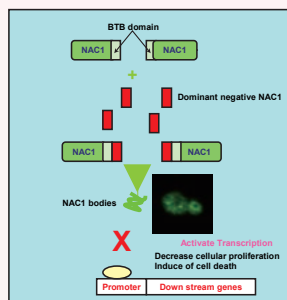
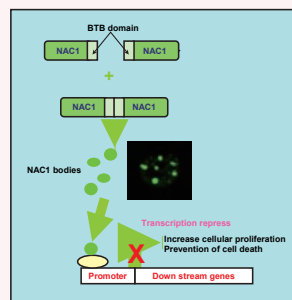


同一患者から採取した卵巣癌原発病変及び再発病変の組織を抗NAC1抗体にて免疫染色したところ、再発病変組織のみ陽性を示しました。この結果より、NAC1の再発、及び抗がん剤に対する薬剤耐性への関連が示唆されました。

また、初発卵巣癌患者さんの癌組織をNAC1で染色し、その結果と予後と比較検討したところ、NAC1が強陽性であった患者さんは、陰性の患者さんに比べ、有意差をもって1年以内に再発する可能性が高いことが分かりました。



NAC1は、N末領域にあるBTBドメインを介してホモダイマーを形成することでその機能を発揮することが分かっています。そこで私達は、N末領域のBTBドメインのみのDeletion mutant proteinを作成し、NAC1のホモダイマー形成を阻害し、細胞の変化を観察しました。興味深いことに、核内で顆粒状を呈していたNAC1はヌードル状にその形態を変え、また更なる実験によりNAC1の機能を阻害することで、細胞の増殖が抑制され、細胞死が誘導される事を発見しました。



これらの結果をイラストに示しますと、NAC1はホモダイマーとなり、NAC1 BODYを形成します。この状態でその下流にあるターゲット遺伝子のプロモーターに結合し、アポトーシスに関連した遺伝子の発現を抑制し、細胞増殖に有利な方向に向かわせていると考えられます(図3-1)。

ここにドミナントネガティブを投与してNAC1のホモダイマー化を阻害すると、NAC1 BODYは形態を変え、転写制御因子としての機能を失い、下流の細胞死関連遺伝子が発現し、細胞増殖抑制および細胞死が誘導されるものと考えられます(図3-2)。

図3-1 図3-2
 図3 Nac1に対するDeletion mutant proteinを用いたドミナントネガティブ効果

今後、恒久的なNAC1のホモダイマー化を阻害する薬剤の開発により、NAC1の関与する卵巣癌の予後の改善が期待されます。