

平成26年7月22日

## 子宮内膜症細胞を標的とする分子標的薬剤

子宮内膜症の根治治療に繋がる可能性が高いです。

### <概要>

子宮内膜症は、10代後半より発症する可能性があり閉経まで完治せず、生殖年齢の約10%以上の女性(約230万人)に発症する主要な産婦人科疾患です。本来、子宮の内膜を形成する細胞群が、異所性に腹膜、卵巣表面で生育し、月経困難症や不妊症を引き起こします。子宮内膜症に伴う、下腹部の強い痛みは患者のQOL (quality of life)を著しく低下させます。さらに、子宮内膜症の癒着のために卵巣と卵管の動きが低下する物理的要因と子宮内膜症の病変に起因するサイトカインなどの化学的要因により不妊症を引き起こします。その結果、不妊症により少子化が進み、少子高齢化が進む日本社会に与える影響は絶大です。

浜松医科大学医学部産婦人科学講座 杉原一廣准教授らは、腹膜に生じた子宮内膜症細胞には結合するが、正常の腹膜や臓器には結合しないペプチドを同定し、z13と名付けました。z13はアミノ酸9個のペプチドで子宮内膜症細胞に特異的に結合して、腹膜発症の子宮内膜症に対する“標的試薬”として機能します。実際には、アポトーシスを誘導するペプチドと薬剤がエンドソームに取り込まれた後細胞質へ放出される機能をもつペプチドで構成されています。z13に結合させた治療薬を子宮内膜症に罹患したヒビに、腹腔鏡を用いて薬剤を腹腔内投与したところ、子宮内膜症細胞はアポトーシスを起こさないことが知られているにもかかわらず、顕著なアポトーシスの誘導が確認できました。

このことは、従来の研究開発では成し得なかった子宮内膜症病巣標的治療を可能にし、子宮内膜症の根治をめざす分子標的治療法と治療薬の開発につながる可能性が開けます。

この成果は、国際的に評価が高い英文誌 *Nature communications* のオンライン版に 日本時間7月22日(火)午後6時に公表される予定です。

### <研究の背景>

現在のところ、子宮内膜症を根治しうる有効な薬剤がありません。多くの研究室で正常子宮内膜と子宮内膜症に発現する遺伝子を比較し、子宮内膜症に特異的で標的となり得る分子を検索しております。しかしながら同定した遺伝子は、子宮内膜症以外のヒト臓器に発現しているため、子宮内膜症に対する特異性がありません。

よって、治療の標的となり得る有効な分子は今日まで同定されておらず、根治を目指した薬剤の研究・開発はほとんど進んでおりません。我々は鋭意研究を行い、従来の研究開発では成し得なかった子宮内膜症の分子標的治療法と治療薬の開発の道を開いたことが、新規技術であり、かつ優位な点であります。

さらに、子宮内膜症に罹患したヒビの病巣を腹腔鏡下に観察した後、薬剤を腹腔内投与して統計的に顕著な効果を病理組織学的検討も踏まえて確認していることも、世界的に前例がありません。近年、本薬剤のようなペプチドを用いた中分子量の新規薬剤が注目され臨床試験が進み、一部の薬剤は発売されております。開発中の中分子量薬剤は、臨床試験から製品化までの成功率は高く、既存の薬品開発に比べて圧倒的に優位である点も注目されております。

## <研究の成果>

今回、研究グループは、腹膜に生じた子宮内膜症細胞には結合するが、正常の腹膜や臓器には結合しないペプチドを同定し、z13と名付けました。z13はアミノ酸9個のペプチドで子宮内膜症細胞に特異的に結合して、腹膜発症の子宮内膜症に対する“標的試薬”として機能します。

アフィニティークロマトグラフィーを用いて子宮内膜症組織から z13 に結合する蛋白質を単離し、プロテオミクス解析で z13 受容体が、CNGB3(cyclic nucleotide gated channel beta 3)であることを明らかにしました。さらに、アポトーシスを誘導するペプチドを z13 に結合させた治療薬をデザインしたところ、この薬剤は、細胞質のエンドソームに取り込まれ、細胞質の標的オーガン(ミトコンドリア)に達しない問題が生じたため、エンドソームから逃れる機能をもつペプチドを z13 と結合し、子宮内膜症細胞特異的にアポトーシスを誘導する薬剤の開発を進めました。これらペプチドを、子宮内膜症に罹患したヒビに、腹腔鏡を用いて腹腔内投与したところ、子宮内膜症細胞はアポトーシスを起こさないことが知られているにもかかわらず、顕著なアポトーシスの誘導が確認できました。

本研究は、従来の研究開発では成し得なかった子宮内膜症病巣標的治療の開発の道を開き、子宮内膜症の根治をめざす分子標的治療法と治療薬の開発につながる可能性が開けます。

腹腔鏡は不妊症の検査として実施されており、その際に本薬剤を腹腔内に投与可能であります。また、本研究の過程で子宮内膜症患者の腹腔には微小な子宮内膜症が多数発症していることが明らかになってきました。しかるに腹腔鏡による外科的子宮内膜症病変の除去とあわせて本薬剤の投与によって、手術後の再発のリスクを低下させる効果が期待されます。

## <今後の展開>

本研究は、従来の研究開発では成し得なかった子宮内膜症病巣標的治療開発の道を開き、子宮内膜症の根治をめざす分子標的治療法と治療薬の開発につながる可能性が開けます。腹腔鏡は不妊症の検査として実施されており、その際に本薬剤を腹腔内に投与可能となります。

また、本研究の過程で子宮内膜症患者の腹腔には微小な子宮内膜症が多数発症していることが明らかになってきました。しかるに腹腔鏡による外科的子宮内膜症病変の除去とあわせて本薬剤の投与によって、手術後の再発のリスクを低下させる効果が期待されます。

## <発表雑誌>

英文誌 Nature communications のオンライン版に日本時間7月22日(火)午後6時に公表される予定です。

## <論文タイトル>

Development of pro-apoptotic peptides as potential therapy for peritoneal endometriosis

## <著者>

K. Sugihara<sup>1</sup>, Y. Kobayashi<sup>2</sup>, A. Suzuki<sup>3</sup>, N. Tamura<sup>2</sup>, K. Motamedchaboki<sup>2</sup>, C.-T. Huang<sup>2</sup>, T.O. Akama<sup>2</sup>, J., Pecotte<sup>4</sup>, P. Frost<sup>4</sup>, C. Bauer<sup>4</sup>, J.B. Jimenez<sup>4</sup>, J. Nakayama<sup>5</sup>, D. Aoki<sup>3</sup> & M.N. Fukuda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>2</sup> Tumor Microenvironment, Cancer Center, Sanford-Burnham Medical Research Institute

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine

<sup>4</sup> Southwest National Primate Research Center, Texas Biomedical Research Institute

<sup>5</sup> Department of Molecular Pathology, Shinshu University Graduate School of Medicine

### <研究グループ>

本研究は、浜松医科大学医学部産婦人科学講座と、慶應義塾大学、信州大学、米国サンフォード・バーナム医学研究所、サウスウェスト国立霊長類センターとの共同研究で、下記の文部科学省及び日本学術振興会科学研究費補助金の共同研究により実施した成果です。

基盤研究(B): 研究代表者 杉原一廣  
挑戦的萌芽研究: 研究代表者 杉原一廣  
基盤研究(B): 研究代表者 青木大輔  
基盤研究(B): 研究代表者 中山淳

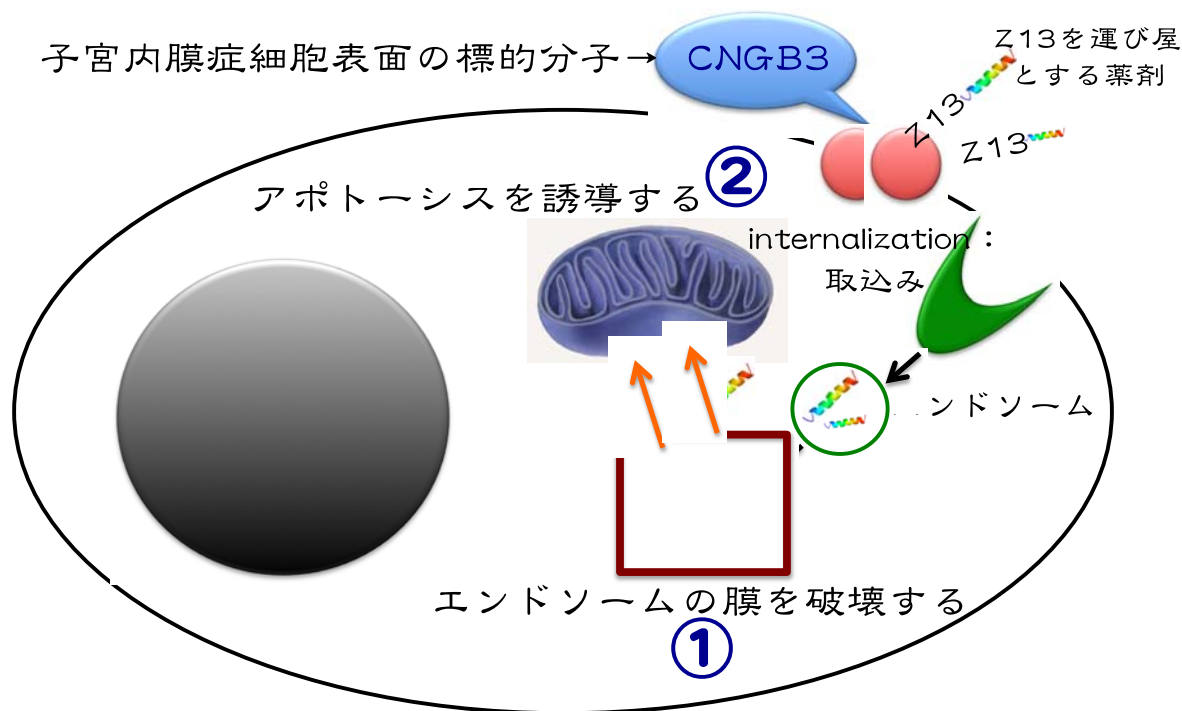
### <報道解禁日時>

**日本時間 7月22日(火)午後6時以降から**  
(7月23日(水)朝刊から掲載可能)

### <本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 医学部産婦人科学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)  
准教授 杉原一廣  
Tel: 053-435-2309 / Fax: 053-435-2308  
E-mail: sugihara@hama-med.ac.jp

### <参考図>



## 子宮内膜症