

平成27年8月31日

新規がん遺伝子の同定とそれを標的としたペプチド医薬の開発

<概要>

浜松医科大学 腫瘍病理学講座 中村 悟己 特任研究員、相村 春彦 教授のグループは、様々ながん組織で特異的に発現する蛋白質 LIX1L を同定し、LIX1L によるがん細胞の増殖促進機構を明らかにした。さらに、LIX1L の活性を抑制するペプチドを合成し、ペプチド投与によりがんモデルマウスで、腫瘍が縮小することを突き止めました。

また、LIX1L を発現する様々ながんに対する新規治療法への光も見えてきました。

これらの成果は、イギリスの科学誌電子版「サイエンティフィック リポーツ (Scientific Reports)」に、[日本時間 8月 27日 \(木\) 午前8時に公表されました。](#)

<研究の背景>

がん細胞にのみ生じる異常を標的とする分子標的治療薬が開発され、がん治療に新たな可能性をもたらしています。しかしながら、これらの薬は特定の遺伝子異常や代謝異常を標的とし、その適応も限られています。そこで、様々ながんに共通して発現し、がん細胞の増殖を制御している分子を同定し、それを標的とする治療薬を開発することは、多くのがんに対して効果を示す分子標的治療薬開発を期待できると考えられます。

そこで、私どもはがん細胞として急性骨髄性白血病細胞と正常造血細胞を使った遺伝子発現解析の中から、LIX1L 遺伝子が白血病細胞で有意に発現増加しており、その他の固形腫瘍でも発現が増加していることを見出しました。LIX1L が様々ながんの増殖に関与している可能性が示唆されたため、LIX1L 蛋白質のがん細胞での役割とそれを標的とする治療薬の開発を試みました。

<研究の成果>

今回、研究グループは、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、前立腺癌で LIX1L 蛋白質の発現が 30~60%の症例で発現していることを見出しました。遺伝子操作により LIX1L 発現を消失させるとがん細胞は死滅し、逆に、LIX1L 蛋白質の発現を増加させるとがん細胞の増殖が加速され、LIX1L はがん遺伝子としての役割を果たしていることが示されました。これまで LIX1L のがん遺伝子としての報告はなく、今回新たにがん遺伝子として同定しました。また、LIX1L 蛋白質は ROS1 キナーゼによりリン酸化されることにより活性化され、様々な蛋白質や遺伝子の発現を介してがん細胞の増殖を刺激することが明らかとなりました。

さらに、LIX1L 蛋白質を標的とする薬剤として、LIX1L のアミノ酸配列の中で、ROS1 キナーゼによりリン酸化される 136 番目のチロシン残基を含む 10 アミノ酸配列と同じアミノ酸配列の相同性ペプチドを合成しました (PY136)。ヒトの胃がん細胞を植え付けたマウスにおいて、PY136 を 1 週間に 2 回、2 週間で計 4 回腫瘍部位に投与した結果、マウスのがん細胞は 3 週間後には完全に消失しました。LIX1L 蛋白質を発現するがん細胞では ROS1 キナーゼにより LIX1L が活性化され、がん細胞が増殖しますが、PY136 は‘おとり’として作用し、ROS1 キナーゼの LIX1L 蛋白質のリン酸化を減弱させるために LIX1L の機能が抑制され、がん細胞の増殖が抑えられたことがわかりました。

<今後の展開>

今回の研究により、LIX1L は様々ながん細胞に発現しているがん遺伝子であり、PY136 は LIX1L の機能を阻害し、がん細胞を死滅させることが明らかとなりました。

今後、PY136 を臨床応用することにより、LIX1L 蛋白質を発現する様々ながんに対する分子標的治療薬として有効性が期待されます。

<発表雑誌>

Scientific Reports (サイエンティフィック リポーツ)

<論文タイトル>

Novel roles for LIX1L in promoting cancer cell proliferation through ROS1-mediated LIX1L phosphorylation.

ROS1 を介したリン酸化によるがん細胞の増殖促進における LIX1L の新しい役割について

<著者>

Satoki Nakamura, Tomoaki Kahyo, Hong Tao, Kiyoshi Shibata, Nobuya Kurabe, Hidetaka Yamada, Kazuya Shinmura, Kazunori Ohnishi, and Haruhiko Sugimura

<研究グループ>

本研究は、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などの共同研究により実施した成果です。

基盤研究 (C) : 研究代表者 中村 悟己

<報道解禁日時>

日本時間 8月 27日(木) 午前0時以降から掲載可能

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 腫瘍病理学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)

教授 梶村 春彦

Tel: 053-435-2220 / Fax: 053-435-2226

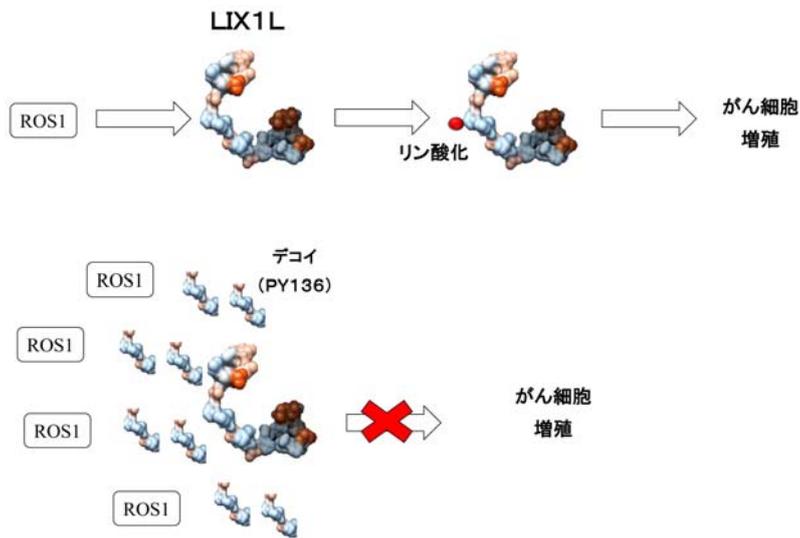
E-mail: hsugimura@hama-med.ac.jp

特任研究員 中村 悟己

Tel: 090-3589-4354

E-mail: satonaka0515@gmail.com

<参考図>



21

図 : PY136 による LIX1L の阻害作用