

解禁日時:2020 年 12 月 23 日(水)午前 0 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2020 年 12 月 21 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「ピタバスタチンによる抗腫瘍効果の解明」 — 既承認薬再配置を基盤とした新規がん治療戦略への期待 —

【ポイント】

- 口腔・食道扁平上皮がんを対象に既承認薬再配置 (Drug repurposing: DR) ※¹ の概念をもとに、FDA 承認薬ライブラリーを用いた解析から高脂血症治療薬のピタバスタチン※² に抗がん作用があることを見出しました。
- ピタバスタチンが MET ※³ のシグナルを阻害することにより、ERK や AKT の活性を減弱化し、細胞増殖を抑制することを明らかにしました。
- ピタバスタチンの細胞増殖抑制における感受性は、がん細胞の *GGPS1* ※⁴ の発現に依存している可能性が示されました。
- ピタバスタチンとカプマチニブ※⁵ (MET 阻害剤)の併用は、ピタバスタチン単剤よりも強い細胞増殖抑制効果を示したことから、新規がん治療戦略としての可能性が期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・難病基盤・応用研究プロジェクト室 村松智輝助教、分子細胞遺伝分野 稲澤譲治教授らの研究グループは、既承認薬再配置 (Drug repurposing: DR)の概念をもとに、766 種類の薬剤を搭載した FDA 承認薬ライブラリーを用いた解析から高脂血症治療薬のピタバスタチンに抗がん作用があることを見出しました。さらに、MET 阻害剤であるカプマチニブとの併用は、ピタバスタチン単剤よりも強い細胞増殖抑制効果があることを明らかにしました。この研究成果は、文部科学省新学術領域研究 (15H05908)「がんシステムの新たな俯瞰と攻略」、文部科学省科学研究費補助金 (18K15236)、東京医科歯科大学 難治疾患研究所 難治疾患共同研究拠点・難病基盤・応用研究プロジェクト「頭頸部・食道扁平上皮癌 医療研究拠点 (SCC センター)形成」の支援のもと遂行され、米国癌学会 (American Association for Cancer Research: AACR)機関誌の一つである国際科学雑誌 *Molecular Cancer Research* (モレキュラーキャンサーリサーチ)に、2020 年 12 月 22 日午前 10 時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

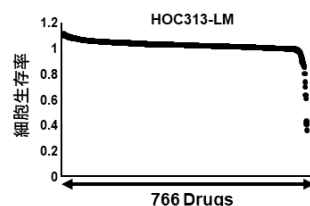
【研究の背景】

口腔・食道扁平上皮がん (OSCC, ESCC)は、比較的リンパ節転移をしやすく、予後不良な疾患です。また、現在までに OSCC, ESCC に対する特効薬となるような抗がん剤は開発されていないため、その開発は喫緊の課題となっています。しかし、抗がん剤の開発には多くの時間や費用がかかります。近年、既に他の疾患に認可されている薬剤を異なる疾患に応用しようという取り組みである既承認薬再配置 (Drug repurposing: DR)の概

念が広まりつつあり、アスピリンを代表とする複数の薬剤がその適応を拡大させています。DR のメリットはヒトでの安全性が確保されていることや作用機序が明らかとなっている薬剤を他の疾患で検討するため、開発にかかる時間や費用を大きく削減できることです。本研究は、このような背景から U. S. Food and Drug Administration (FDA)承認薬ライブラリーを用いて OSCC, ESCC に対する新規抗がん剤候補を同定することを試みました。

【研究成果の概要】

本研究では、既承認薬再配置 (Drug repurposing: DR)の概念をもとに、766 種類の FDA 承認薬を搭載したライブラリーと高転移性を有する OSCC 細胞株 (HOC313-LM)を用いて、細胞増殖抑制効果を有する新たな抗がん剤候補の探索を行いました。その結果、ピタバスタチンが顕著にがん細胞の増殖を抑制することがわかりました(図1)。ピタバスタチンはメバロン酸経路^{※6}を阻害する薬剤であり、脂質異常症治療薬として臨床応用されていますが、がん領域での適応はありません。ピタバスタチンは、MET のプロセッシングを阻害することにより MET シグナルを阻害し、ERK、AKT 活性を低下させることで細胞増殖を抑制しました (図2A)。また、MET 阻害剤であるカプマチニブとの併用により、ピタバスタチン単剤よりも強い細胞増殖抑制効果を示し



Drug name	細胞生存率	SD
1 Pitavastatin calcium	0.359	0.017
2 Podofilox	0.406	0.020
3 Colchicine	0.428	0.006
4 Vincristine Sulfate	0.603	0.035
5 Vinorelbine	0.632	0.002
6 Docetaxel (Taxotere)	0.694	0.028
7 Paclitaxel (Taxol)	0.732	0.092
8 Dactinomycin (= Actinomycin D)	0.799	0.062
9 Idarubicin-HCl	0.850	0.040
10 Epirubicin-HCl	0.860	0.009
11 Vinblastine Sulfate	0.869	0.022
12 Daunorubicin-HCl	0.871	0.001
13 Mitoxantrone-HCl	0.881	0.030
14 Methotrexate	0.884	0.007
15 Gemcitabine-HCl	0.891	0.054

Cell growth ratio < 0.9

図1. 766種類の薬剤を搭載したFDA承認薬ライブラリーの結果
口腔扁平上皮がん細胞株 (HOC313-LM)を用いて、FDA承認薬を細胞に添加した後の細胞増殖を計測した。その結果、ピタバスタチンが最も細胞増殖を抑制した。

ました(図2B)。さらにピタバスタチンの感受性は、メバロン酸経路代謝産物である GGPP の合成酵素である *GGPS1* 遺伝子の発現に依存する傾向が認められました。以上より、ピタバスタチンおよびカプマチニブとの併用は、OSCC、ESCC の新たながん治療戦略となる可能性があり、その感受性において *GGPS1* の発現量が重要であることを明らかにしました(図2C)。

【研究成果の意義】

本研究では、DR の概念をもとに OSCC, ESCC に対してピタバスタチンが抗がん活性を有することを明らかにしました。また、ピタバスタチンの細胞増殖抑制効果を予測するために、がん細胞中の *GGPS1* の発現の確認が重要であり、適用患者の層別化バイオマーカーとして利用できる可能性が示されました。さらに、細胞増殖抑制活性を向上させるピタバスタチンの併用により、MET 阻害剤であるカプマチニブの抗腫瘍効果が増強されることを明らかにしました。今後、OSCC, ESCC に対するピタバスタチンを用いた新規がん治療法の開発が期待されます。

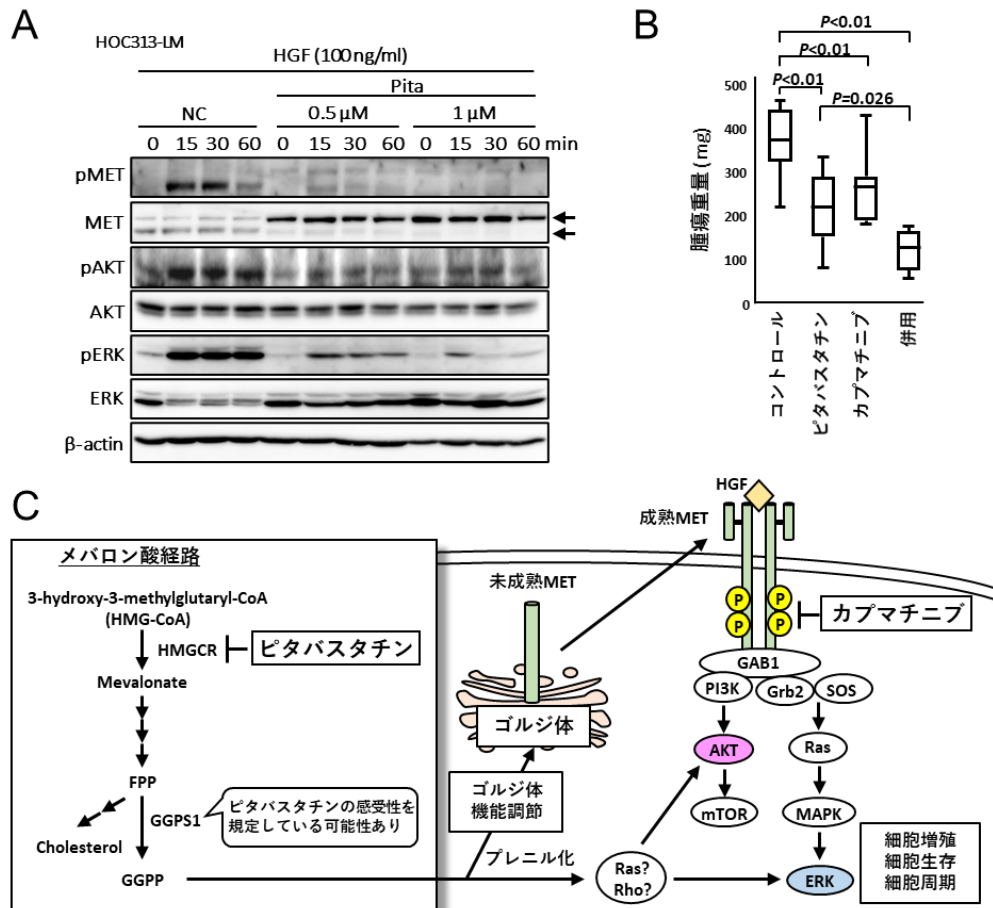


図2. ピタバスタチンはMETのプロセッシングを阻害して細胞増殖を抑制する可能性がある

A. ピタバスタチンを処理した後、HGFによってMETを活性化させた際の細胞内シグナルの観察。ピタバスタチンによってMETは、プロセッシングを阻害されることにより、バンドが上にシフトした。さらに、プロセッシングされないMETはHGFによる活性化を受けないことが明らかとなった。B. ピタバスタチンとカプマチニブ (MET阻害剤)併用におけるマウス治療実験。ピタバスタチン単剤に比べてカプマチニブとの併用でより強い腫瘍増殖抑制効果が示された。C. ピタバスタチンとカプマチニブの作用機序についての模式図。ピタバスタチンはMETシグナルを阻害するが、さらにカプマチニブによってMETシグナルを抑制すると単剤よりも強い細胞増殖抑制効果が現れる。

【論文情報】

掲載誌: Molecular Cancer Research

論文タイトル: Suppression of MET signaling mediated by pitavastatin and capmatinib inhibits oral and esophageal cancer cell growth

【用語解説】

※1 既承認薬再配置 (Drug repurposing: DR):

既に他の疾患で治療薬として臨床応用されている薬剤を他の疾患に適応拡大させること。DRは、ヒトでの安全性や薬物動態が明らかになっているため開発にかかる時間や費用を削減することができる。

※2 ピタバスタチン:

スタチンの一種であり脂質代謝異常症の治療薬として臨床応用されている。作用機序は、HMG-CoA

Reductase (HMGCR)の活性を阻害することにより、メバロン酸経路を抑制する。

※3 MET (MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase):

ヒトがんにおいて、様々な遺伝子異常が発見されており、がん遺伝子として機能することが知られている。特に、遺伝子増幅やエクソン 14 のスキッピングの変異は、MET を恒常的に活性化させがんの促進に関与する。

※4 GGPS1: メバロン酸経路の代謝酵素であり、FPP から GGPP に変換する。

※5 カプマチニブ:

MET 阻害剤の一つであり、2020 年 5 月に FDA で認可された。適応は、MET エクソン 14 スキッピングを有する非小細胞肺癌である。

※6 メバロン酸経路:

細胞内代謝経路の一つで、コレステロールの合成やタンパク質の翻訳後修飾に関与している。

注意: 本研究の成果は、細胞、マウスレベルでの実験結果であり、ヒトへの応用には様々な課題が残っています。したがって、ピタバスタチンやカプマチニブの使用に際しては、適応疾患であること用法容量を必ず順守していただくようお願い申し上げます。

【研究者プロフィール】

村松 智輝(ムラマツ トモキ) Tomoki Muramatsu

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
難病基盤・応用研究プロジェクト室 助教

・研究領域
腫瘍生物学



徐 博(ジョ ハク) Bo Xu

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野 大学院生

・研究領域
分子腫瘍学



稲澤 譲治(イナザワ ジョウジ) Johji Inazawa

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野 教授

・研究領域
ゲノム医科学、遺伝医学、分子腫瘍学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

難病基盤・応用研究プロジェクト室 氏名 村松 智輝（ムラマツ トモキ）

分子細胞遺伝分野 氏名 稲澤 譲治（イナザワ ジョウジ）

TEL:03-5803-5821/5820 FAX:03-5803- 0244

E-mail:muracgen@tmd.ac.jp

johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp