

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10028

研究課題名（和文）RBファミリー増強による新規がん予防法の開発

研究課題名（英文）Development of novel cancer prevention strategy by the enhancement of RB family proteins

研究代表者

曾和 義広（Sowa, Yoshihiro）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・特任教授

研究者番号：70315935

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：RB欠失ヒトがん細胞を用いてcell-basedスクリーニングを実施し、複数の化合物がRB非依存的に増殖を抑制することを見出した。そのうちの5種類の化合物はRB非依存的G1期停止能を有し、そのうち2種類は認可された医薬品であった。また、それらの化合物のRB非依存的G1期停止能においてRBファミリーが寄与することを確認した。2種類の認可された医薬品化合物に対し、それぞれの既知の薬理活性を持つ別の医薬品化合物も同じくRB非依存的なG1期停止能を有することを見出した。したがって、これら2種類の認可された医薬品化合物のそれぞれの既知の薬理活性が、RB非依存的なG1期停止能を示すことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

報告者らは従来、「RB再活性化」戦略に基づいたがんの予防法の研究・開発を実施してきたが、この戦略はRBが変異した一部のがんに対しては無効であった。そこでRBと同様の機能を有するp107及びp130の“RBファミリー”に着目し、RB非依存的G1期停止能を有する化合物を探索した。その成果として、既存の医薬品化合物が見いだされてきたことは、学術的には、既知の薬理活性とRB非依存的G1期停止機構の関与を示唆するものとして、また社会的には、既存医薬品のドラッグ・リパーバシングによる開発の迅速化としての意義がある。

研究成果の概要（英文）：Cell-based screening using RB-deficient human cancer cells revealed that several compounds inhibited growth in an RB-independent manner. Five of the compounds exhibited RB-independent G1 arrest, two of which were approved drugs. We also confirmed the contribution of the RB family to the RB-independent G1 arrest ability of these five compounds. For each of the two approved drugs, we also found that another drug compound with similar pharmacological activity also had RB-independent G1 arrest activity. Thus, it was suggested that each of the known pharmacological activities of these two approved drug compounds also exhibited RB-independent G1 arrest ability.

研究分野：がん予防

キーワード：RBファミリー cell-basedスクリーニング ドラッグ・リパーバシング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国のがんの罹患数は増加し続けており、健康状態を長く持続するだけでなく、治療に伴い増大する保険医療費を抑制する上においても、罹患数の増加を抑えるがんの予防対策は喫緊の課題である。

発がんの原因となる分子機構は、がん遺伝子の過剰活性化とがん抑制遺伝子の失活によることが知られており、なかでもがん抑制遺伝子 RB はがん予防の要となる分子である。実際、多くのがんでは、RB が「質的」に失活することでがんが発生していることから、報告者らは従来、「RB 再活性化」戦略に基づいた予防法の研究・開発を実施し、その成果を示してきた。

しかしながら、この「RB 再活性化」戦略は、RB そのものが変異、欠失している一部のがん(小細胞肺がん、膀胱がん、肉腫など)に対しては無力である。

2. 研究の目的

そこで報告者らは、RB と同様の細胞増殖停止能を有する p107 及び p130 という“RB ファミリー”分子に着目した。RB と同様の機能を有する p107 及び p130 であるが、これらの分子が正常であっても RB が変異するだけでがんが発症することから、通常状態の RB ファミリーは、RB の機能を十分に代償できていないことが示唆される。しかし、RB 変異がん細胞に p107 や p130 を過剰発現することで細胞増殖停止が起きることが報告されており、RB ファミリーは通常状態では RB の機能を代償するには“不十分”ではあるが、その“活性化”により RB の機能を代償しうることが示唆されている。

そこで、RB ファミリーを活性化する化合物を、天然成分、食品成分、既存の医薬品等から、cell-based スクリーニングを用いて探索する戦略を採用した。この化合物 oriented な戦略は、RB 非依存のがん予防法の開発を迅速化する上でも重要と考えた。

3. 研究の方法

研究開始当初は、RB ファミリーの「量的活性化」に着目し、p107 及び p130 の mRNA 発現量を誘導する化合物の探索を、天然成分、食品成分、既存の医薬品ライブラリーを用いて検討を行った。

しかしながら、RB、p107 及び p130 はハウスキーピング遺伝子とされていることもあり、これらの発現は比較的安定しており、p107 及び p130 の mRNA 発現を大きく誘導する化合物は、用いた化合物ライブラリーの中からは見出すことができなかった。

そこで、従来「RB 再活性化」戦略で採用し成果が得られてきた“フェノタイプに着目した” cell-based スクリーニングを採用した。具体的には、RB 欠失ヒトがん細胞を用いて、上記のライブラリーを再度用いて被験化合物の細胞増殖抑制能を cell-based スクリーニングで評価を行った。その結果、複数の化合物が RB 非依存的に増殖を抑制することを見出した。

しかしながら、この評価方法では細胞死、アポトーシスや G2/M 期停止等を起こす化合物も得られてしまう。そこで、RB の最も重要な機能は G1 期停止能であり、本研究はその代償性を目的とすることから、上述の得られた RB 非依存的増殖抑制化合物のうち、RB 欠失ヒトがん細胞であるにも関わらず、G1 期停止能を有する化合物を探索した。その結果、5つのヒット化合物が RB 非依存的に G1 期停止能を有することを見出した。

更に、これらの化合物の RB 非依存的 G1 期停止能において p107 及び p130 の RB ファミリー分子の寄与を明らかにするために、RB、p107 及び p130 を持たない細胞を用いて G1 期停止能を評価したところ、どの化合物も、RB、p107 及び p130 を全て持たない細胞では G1 期停止能が起こらなかった。このことから、これらの5つのヒット化合物の RB 非依存的 G1 期停止能には、研究目的通りに RB ファミリーが寄与していることが示唆された。

4. 研究成果

上述のように RB 欠失ヒトがん細胞を用いた cell-based スクリーニングにより、RB ファミリーが寄与することで RB 非依存的に G1 期停止能を有する5つのヒット化合物を見出した。

これらの5つのヒット化合物のうち2つのヒット化合物(以下、ヒット化合物 A、ヒット化合物 B と記載)は、既に臨床で使用されている認可された医薬品化合物であり、ヒット化合物 A、ヒット化合物 B とそれぞれ既知の薬理活性が分かっていることから、その薬理活性が RB 非依存的に G1 期停止能に関与するか否かを明らかにするために、ヒット化合物 A と同じ薬理活性を持つ異なる化合物 A+、ヒット化合物 B と同じ薬理活性を持つ異なる化合物 B+の RB 非依存的 G1 期停止能を評価した。その結果、化合物 A+及び化合物 B+も RB 非依存的 G1 期停止能を有することが明らかとなった。

なおヒット化合物 A の薬理活性とヒット化合物 B の薬理活性は異なっており、すなわちヒット化合物 A とヒット化合物 B の医薬品としての適応は異なっており、またヒット化合物 A、ヒット化合物 B とともに抗がん剤としての適応はない。

これらの結果は、ヒット化合物 A、ヒット化合物 B それぞれの既知の薬理活性と RB 非依存的

G1 期停止機構の関連を示唆するものであるが、現在のところヒット化合物 A 及び化合物 A+の既知の薬理活性と RB 非依存的 G1 期停止能、ヒット化合物 B 及び化合物 B+の既知の薬理活性と RB 非依存的 G1 期停止能の分子機構に関する報告は全くなく、この機構の解明は学術的に更なる重要な研究課題である。

一方、既に臨床で使用されている認可された医薬品化合物に、RB 非依存的 G1 期停止能、すなわち RB 非依存的増殖抑制能が見いだされたことは、これらの医薬品がドラッグ・リパーパシグ (ドラッグ・リポジショニング) により、より迅速に開発され、RB そのものが変異、欠失しているがんに対しても有効な予防法になりうる可能性を示しており、こちらも社会的に重要な解決課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------