

国際特許の課題「GSK3 β の阻害に基づくがんの抑制と抗がん剤の評価方法」

GSK3 β の特性について、従来説とはことなる独自の発想と科学的根拠に基づいて、がん、とくに難治性がん(たとえば、膵がん, など)の新しい治療法と治療薬開発を目指すものである。

GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β =グリコーゲン合成酵素キナーゼ*3 β)はさまざまな蛋白質をリン酸化する酵素で、正常細胞の生命維持や調節に重要かつ多様な働きをしています。その1つが、血糖の調節に関するもので、グリコーゲン合成酵素 (glycogen synthase) をリン酸化してその働きを弱める(この酵素の命名の由来です)ことにより、たとえインスリンの信号があってもグルコースからグリコーゲンが合成されなくなり、結果として血糖が高くなり(血中のグルコースが高くなります)。すなわち、GSK3 β が病的に亢進すると糖尿病を引き起こすこととなります。脳では、アルツハイマー病の特徴とされるアミロイド β という物質の沈着や、神経細胞のなかにtauと呼ばれる蛋白質の蓄積を促進し、その結果、神経細胞がアポトーシス(自殺死)を起こします。すなわち、GSK3 β が脳で病的に作用するとアルツハイマー病(認知症)を引き起こすことが想定されています。このように疾病との関係においてこれまでに、GSK3 β は糖尿病やアルツハイマー病の疾患マーカーとして世界中で注目を集め、この酵素の働きを弱めるような物質(GSK3 β 阻害剤)の開発が数多くの研究施設や製薬企業で進められています(図参照)。

* キナーゼ：蛋白質をリン酸化する酵素(リン酸化酵素)の別名

がんに関連する作用として、GSK3 β は種々の「がん促進因子」をリン酸化して分解されやすくするという性質が報告され、この性質に基づいて「がん抑制因子」であると認識されてきました。現在もそのように認識され、なかでも、大腸がんの発生や進行に促進的作用を示す「細胞増殖信号:Wnt シグナル」を司る β -カテニンという「がん促進因子」をリン酸化して分解されやすくすることが広く知られています。このような「がん促進因子を弱める作用」を大前提として、GSK3 β は「がん抑制因子」として位置づけられてきました。しかし、GSK3 β 阻害剤がこの「がん抑制作用」を打ち消して、細胞のがん化を引き起こすという科学的根拠はいまだ報告されていません。逆に、GSK3 β を阻害することが「がんの抑制には有利である」ことを間接的に推測させる研究報告が散見されます。私たちは大腸がんを対象に、上述した「細胞増殖信号:Wnt シグナル」の調節メカニズムやその異常を研究してきました。その過程で、「培養がん細胞」や大腸がん患者の「がん患部」を詳細に解析することにより、GSK3 β は、「がん促進因子: β -カテニン」の分解作用(従来説、つまり、がん抑制作用)とは全く無関係に、「がん」を促進させる働きがある、すなわち「がん」のマーカーであることを発見しました。したがって、GSK3 β を阻害することは、糖尿病、アルツハイマー病とがんに共通する治療方法であり(図参照)、GSK3 β 阻害剤は新しい「がん治療薬」となる可能性が秘められているという、私たち独自の発想とエビデンスに基づいて、2005年1月に国内出願しました(特願 2005-000133)**。

**特願 2005-000133: GSK3 β の阻害に基づく抗がん剤の評価方法

2005年1月4日 出願

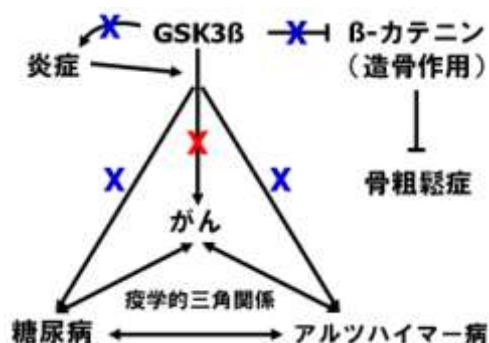


図. GSK3βと糖尿病, アルツハイマー病, がんの因果関係を示す私たちの仮説.

→(一方向矢印): 促進作用

⊥(停止線): 抑制作用

↔(双方向矢印): 疫学的因果関係

X: GSK3β 阻害剤の作用. 青はこれまでの知見.

赤は, 矢印も含めて私たちの発見.

また, メカニズムは異なりますが, この阻害剤は骨粗鬆症の治療薬になる可能性も近年, 報告されています. 前述の β-カテニンは, 骨を造り出す正常の細胞(骨芽細胞, 骨細胞)に対しては促進的に作用することがわかってきました. そして, がん細胞とはことなり, これらの造骨細胞では GSK3βは β-カテニンの抑制因子として作用します. したがって, GSK3β 阻害剤により造骨細胞では β-カテニンの働きが高まり, 骨形成が促進され, その結果として骨粗鬆症が改善するというものです(図参照).

2005年1月に出願してから, 私たちは細胞における GSK3βの作用強度を調べるための検出方法(non-radioisotopic in vitro kinase assay: NRIKA 法)を開発しました. 従来の方法とは異なり, この NRIKA 法は放射性同位元素を必要としないため安全かつ簡便な検出方法であり, 大腸がんのみならず胃がん, 膵臓がん, 肝細胞がんに由来するがん細胞において GSK3β の病的作用(がん促進作用)を検証しました. 逆に, GSK3β 阻害剤がこれらの消化器がん細胞に対して抑制的作用を示すことを明らかにしました. さらに, 実験動物(免疫不全マウス)に移植したヒトの大腸がんや膵がんに対して, GSK3β 阻害剤が「がん抑制作用」を示すことを突き止めました. 新しい抗がん剤という観点から特筆すべき点は, これらのマウスには GSK3β 阻害剤投与による有害事象が観察されなかった点です. これらの後続成果に基づいて, 科学技術振興機構(JST)から支援を受け, 2006年1月に PCT 出願いたしました***.

*** PCT/JP2006/300160: GSK3β の阻害に基づくがんの抑制と抗がん剤の評価方法

2006年1月4日 出願

これらの出願以降, 私たちの「GSK3β とがん」に関する発見を支持する研究が続々と報告されるようになりました. なかでも, 膵がん, 卵巣がん, 甲状腺髄様がん, 悪性黒色腫などの, いわゆる「難治性がん」の治療法開発への応用を目指す研究が目立ちます. 私たちは膵がんと脳の超悪性がんである神経膠芽腫(こうがしゅ)由来のがん細胞が GSK3β 阻害剤により顕著に抑制され, とくに膵がんに対する治療効果を実験動物において明らかにしています. また, 乳がんや肺がんの治療にも適応できそうな予備研究成果を得ています. このような研究の進捗状況をもとに, がんの新しい治療法と治療薬の開発を目的に, 先の PCT 出願を経て, このたび JST の再支援のもとに, 指定国(日米英独仏)出願をいたします.

これらの生物医学的研究とは別に、糖尿病、アルツハイマー病、がんの三大疾患の発症リスクをそれぞれの組合せで関連付ける疫学研究の成果が多数、報告されています。すなわち、図に示した「疫学的因果関係」を裏付ける科学的根拠が示されています。繰り返しになりますが、GSK3 β は、これまでに知られている特性に基づいて、糖尿病やアルツハイマー病の新薬開発の目印（創薬標的）として世界中で注目され、多くの GSK3 β 阻害剤が競って開発されています。また、近年の知見から、骨粗鬆症の創薬標的であることもわかりかけてきました。このように、私たちが進めている標記の研究課題ががんの新しい治療法・治療薬の開発に結びつくことが期待されると同時に、ひいては糖尿病、アルツハイマー病や骨粗鬆症などの成人病・生活習慣病の原因究明、新しい治療法の開発に資するものです。さらに、これらの疾病と発がんリスクに関する疫学的研究にもつながり、**ひろく保健医療に貢献すると想定されます**。とくに本研究は、**現在のわが国の重要政策課題である長期戦略指針「イノベーション 25」、すなわち、「がんや認知症に劇的な効果を持つ医薬品の開発などの実現に向けた戦略的支援など」に合致する**ものです。

2007 年7月 10 日

金沢大学がん研究所
源 利成