

大腸がん研究から同定した治療標的:難治,希少がんへの展開

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御
金沢大学附属病院 がんセンター(併任)
源 利成

私たちは大腸がんの腫瘍と宿主の境界環境で活性化される Wnt 経路実行因子 β -カテニンの病理作用を見出し、 β -カテニン活性化の仕組みについて、その分解複合体構成因子やユビキチン経路の調節異常を明らかにしてきた。 β -カテニンの核移入は活性化に必須である。核局在構造を持たない β -カテニンが細胞質と核を往来する仕組みについて、核-細胞質間分子移送を担う核膜孔複合体因子に着目して研究を進めている。一連の結果は大腸がん Wnt 経路の病理作用の理解と、個体発生や分化など多様な生命現象の研究へ応用が期待され、国際的評価が高い科学誌に掲載されてきた。しかし、その引用回数(インパクト)は低く、臨床応用には程遠い。

この研究過程で、Wnt/ β -カテニン経路の抑制因子としてひろく認識されていた glycogen synthase kinase (GSK)3 β が固有の分子経路を誘導して、がん細胞の生存、不死化、増殖を推進することを発見した。そして、GSK3 β 阻害の強力で特異的な大腸がん治療効果を非臨床試験で実証した。GSK3 β の「がん促進作用」は膵がんや膠芽腫、骨軟部肉腫などの難治、希少がんにも観察され、浸潤性と治療(抗がん剤、放射線)不応性などの難治形質を賦与することを見出した。ついで、GSK3 β 阻害医薬品の転用(repurposing/repositioning)と抗がん剤を併用する治療法を開発し、再発膠芽腫と進行膵がんを対象とする医師主導型臨床研究によりその安全性と抗腫瘍効果を試験している(UMIN000005111, 000005095)。がんの悪性形質における GSK3 β の生物学を理解するため、がん固有の糖代謝(Warburg 効果)とエネルギーセンサーに関わる代謝酵素、自食作用(オートファジー)やがん幹細胞性に着目して機能解析を進め、新しい知見が得られつつある。消化器がんの臨床に即した課題として、“ヨード不染”で認識される食道発がん初期病巣(前がん病変)の発生機構と化学予防に関して糖代謝の視点からアプローチしている。今回のカンサーボードでは、これまでの大腸がん研究から現在のがん治療開発研究に至った動機と経緯、GSK3 β 阻害によるがん治療の生物学、利点や阻害剤スクリーニング技術の考案など今後の課題について紹介します。

参考文献(抜粋)

○Wnt 経路関連

1) Mol Cell 2000;5:877-82. 2) Gastroenterology 2002;122:60-71. 3) Clin Cancer Res 2003;9:3073-9. 4) J Natl Cancer Inst 2004;96:1161-70. 5) Nature 2006;441:898-901. 6) Cancer Res 2009;69:8572-8. 7) Int J Cancer 2012;130:1011-20.

○GSK3 β 関連

1) Biochem Biophys Res Commun 2005;334:1365-73. 2) Cancer Sci 2007;98:1388-93. 3) Clin Cancer Res 2009;15:887-97. 4) Clin Cancer Res 2009;15:6810-9. 5) Carcinogenesis 2013;34:2206-17. 6) PLoS One 2013;8:e55289. 7) Mol Cancer Ther 2015;14:564-74. 8) Oncotarget 2016;47:77038-51. 9) Cancer Sci 2016;107:1363-72.