

2022年11月29日

報道機関 各位

頭頸部扁平上皮癌 (※) 細胞の増殖、浸潤を抑制するペプチドを開発

(ポイント)

- ・頭頸部扁平上皮癌※1 で高発現を示す DKK3※2 タンパクに結合し、その作用を抑制するペプチドの開発に世界で初めて成功。
- ・このペプチドは低用量で腫瘍細胞の増殖、浸潤、遊走を有意に抑制することが可能で、従来の化学療法薬、分子治療薬に次ぐ、新しい治療薬になることが期待される。
- ・今後、ペプチドの安全性の確認や薬物送達システムの開発を行い、早期の臨床応用を目指す。

(研究の概要)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔病理学分野の片瀬 直樹 助教、藤田 修一 准教授、病理学分野の岡野 慎士 教授らの研究グループは、頭頸部扁平上皮癌 (head and neck squamous cell carcinoma :HNSCC) で特異的に発現が高いがん関連遺伝子として DKK3 を同定し、研究を続けてきました。今回、DKK3 タンパクの機能を阻害するペプチドを開発することに成功し、研究成果が腫瘍学の国際的な専門誌である「Cancer Cell International」誌に掲載されました。

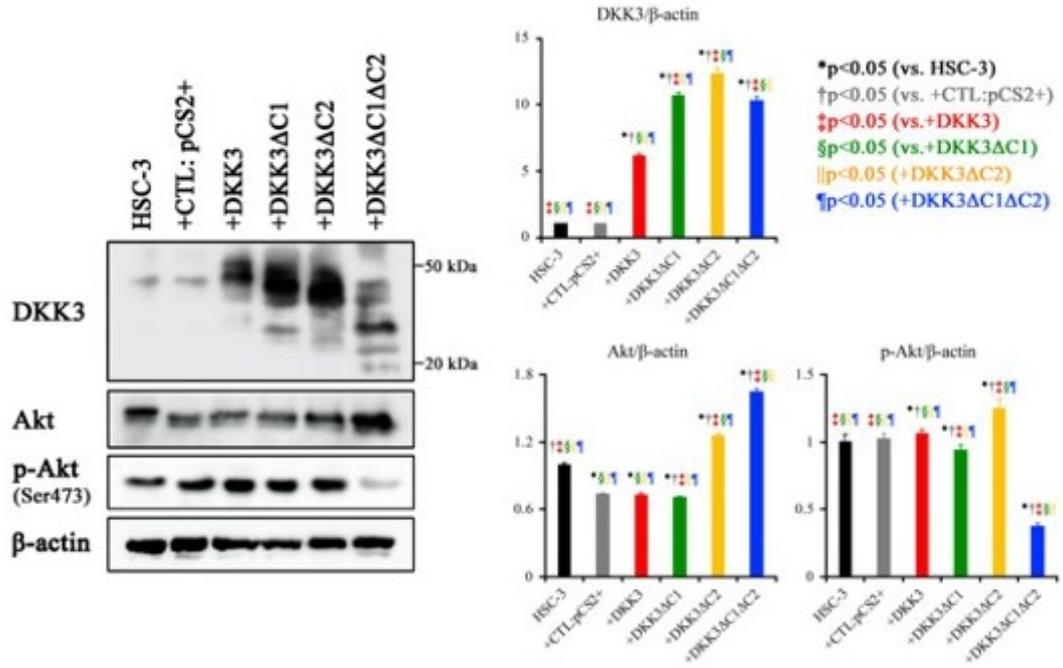
(研究の経緯)

片瀬助教らのグループはこれまでに、HNSCC 細胞で DKK3 遺伝子を過剰発現させると Akt※3 のリン酸化を介して腫瘍細胞の増殖・浸潤・遊走が有意に増加する一方、逆に DKK3 遺伝子の発現を抑制させるとこれらが全て有意に減少することを明らかにし、HNSCC で DKK3 が腫瘍細胞の悪性度を左右することを報告してきました。本研究ではこの成果を元に、DKK3 タンパクの機能を抑制することで腫瘍制御が可能かどうかを検討しました。DKK3 遺伝子は分泌型タンパクと非分泌型タンパクの両方を作るための情報を持っており、分泌型／非分泌型タンパクの両方がそれぞれ別々の経路で Akt のリン酸化を起こすと考えられることから、片瀬助教らは非分泌型タンパクには結合できないモノクローナル抗体※4 などの方法では、Akt のリン酸化、細胞の増殖・浸潤・遊走の増加を抑制する効果が不十分ではないかと考え、タンパク質の相互作用を阻害するアンチセンスペプチドの開発を着想しました。

(研究の内容)

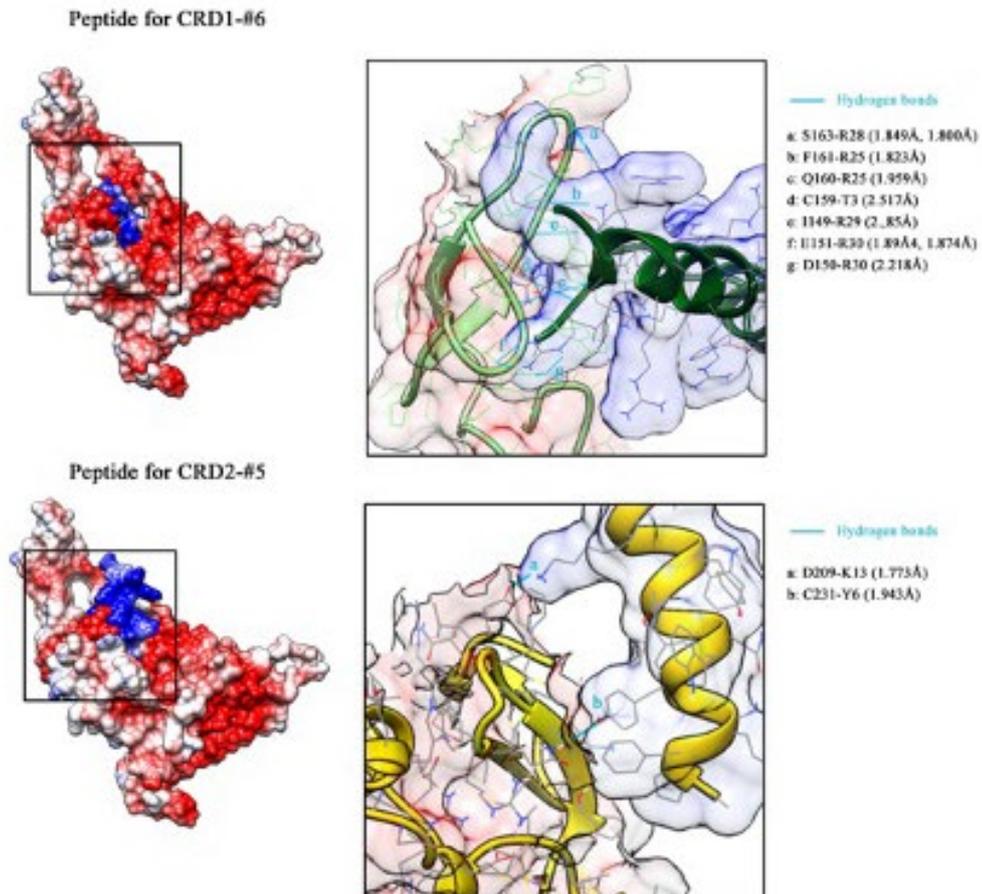
まず、片瀬助教らは川崎医科大学の西松 伸一郎 教授、山内 明 教授と共同で、DKK3 が機能を発揮するために必須となる機能ドメインの同定を行いました。機能ドメイン候補として 2 つの cysteine rich domain (CRD1, CRD2) に着目、これらを削除した deletion mutant 発現プラスミドを HNSCC 細胞に導入したところ、DKK3 による Akt のリン酸化、細胞の増殖・浸潤・遊走の増加の抑制には CRD1, CRD2 の両方を同時に阻害することが必要であることがわかりました (図 1)。

(図 1)



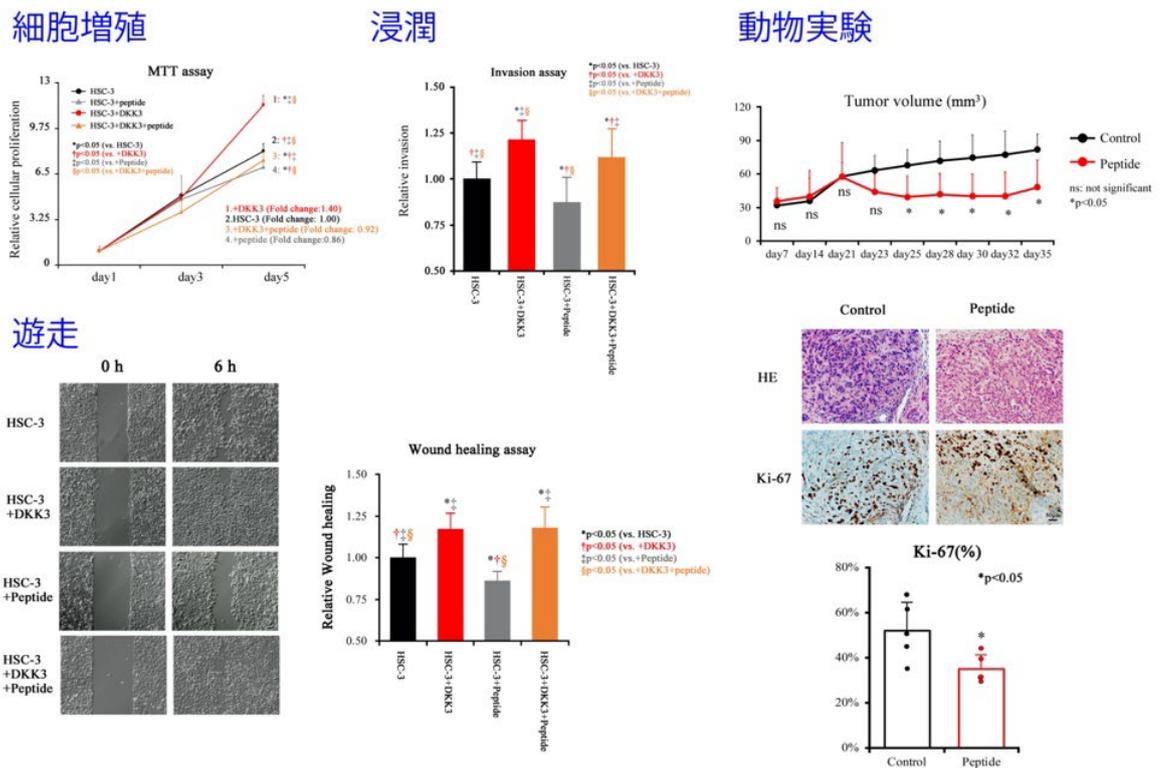
次に、DKK3 と他の DKK ファミリータンパクのアミノ酸配列を比較することで、CRD1、CRD2 の中で機能の発揮に重要と考えられるアミノ酸配列を同定、この部位に結合してタンパクの機能を阻害するアンチセンスペプチドを蛋白質化学研究所（名古屋市）に受託してデザインしました（図 2）。

(図 2)



このペプチドと DKK3 のモデルを Raptor X (<http://raptorx.uchicago.edu/>) で作成して ClusPro2 (<https://cluspro.bu.edu/>) でドッキングシミュレーションを行い、最もスコアの良い組み合わせを選別して HNSCC 細胞に加えたところ、100nM という低用量で Akt のリン酸化とそれに伴う腫瘍細胞の増殖・浸潤・遊走を有意に抑制することができました。さらに、ヌードマウス背部皮下に移植した腫瘍に対してペプチドを注入すると、腫瘍細胞の増殖を有意に抑制できることも確認しました (図 3)。

(図 3)



(社会的意義)

HNSCC は、我が国でも年間で 1.5 万人~2 万人が罹患します。治療は手術が基本となりますが、手術により舌、顎骨、歯牙が失われることで患者の quality of life (QOL: 生命の質) は大きく低下し、口から食事をすることが損なわれることで健康寿命も低下します。また、リンパ節転移を伴う場合は治療困難になりやすく、5 年生存率は 63.5%にとどまっています (国立がん研究センター統計)。本研究では手術に代わる低侵襲治療を提供し、治療成績の向上を目的としています。

(今後の予定)

ペプチドによる詳細な腫瘍制御メカニズムのさらなる検討と、安全性の確保、最適な drug delivery system の開発を予定しています。本ペプチドが HNSCC の治療薬として近い将来に臨床応用されることを目指して研究を続けています。

(論文情報)

論文名: Establishment of anti-DKK3 peptide for the cancer control in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

掲載誌 : Cancer Cell International

著者 : 片瀬 直樹, 西松 伸一郎, 山内 明, 岡野 慎士, 藤田 修一

D O I : 10.1186/s12935-022-02783-9.

U R L : <https://cancerjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-022-02783-9>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9664703/>

(研究資金)

本研究は「科学研究費助成事業」(16K11470, 20K09908) および「武田科学振興財団 医学系研究助成(がん領域 : 基礎) 2018047114」の支援を受けて実施しました。

※1 頭頸部扁平上皮癌 : 頭頸部がん(鎖骨より上に発生するがんで、脳と眼球の腫瘍を除いたがんの総称)のうち、粘膜の重層扁平上皮に由来する悪性腫瘍(がん)のこと。咽頭がん、喉頭がん、口腔がん(舌がん、歯肉がんを含む)など、発生する部位によりさらに細分される。我が国では頭頸部がんの全がんに占める割合は約5%と低いが、発生部位の違いにより治療法や予後が異なり、多彩な臨床像を示す。治療では手術、化学療法、放射線療法が行われるが、咀嚼や嚥下、発声、味覚などの重要な機能が障害されると生活の質(Quality of life : QOL)が低下する。

※2 DKK3 : dickkopf Wnt signaling inhibitor (DKK)ファミリーに属する遺伝子で、Wntシグナルを抑制する機能を持つ。Wntシグナルは発生の段階で種々の臓器の形成を制御し、出生後は臓器の恒常性の維持に関与するが、DKKファミリーを含むWnt抑制因子の働きが低下すると異常に活性化し、がん化につながる。DKK3は細胞のがん化を防ぐがん抑制遺伝子として機能し、多くのがんでは発現が低下しているが、頭頸部がんや食道がんなどの一部のがんでは逆に発現が増加しており、がん細胞の増殖や浸潤を促進することが報告されている。

※3 Akt : セリン/スレオニンキナーゼで、細胞シグナル伝達経路のマスタースイッチとして働き、組織の成長や細胞の生存、血管新生などを促進する。がん細胞でのAktの活性化は腫瘍細胞の生存、増殖、浸潤性を増加させる。

※4 モノクローナル抗体 : 分子標的治療に用いられる免疫グロブリン製剤。がん細胞の表面に特異的に発現している分子に結合し、その作用を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。

【本リリースに関するお問い合わせ先】

長崎大学生命医科学域・研究所事務部 歯学系事務室

e-mail : syom_den@ml.nagasaki-u.ac.jp