

平成 27 年 12 月 8 日

## 肺がんの新規治療法開発

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋 雅英）分子腫瘍学分野の鈴木元（すずき もとし）講師、高橋 隆（たかはし たかし）教授らの研究グループは、肺癌が Ceramide synthase 6 (CERS6) と呼ばれるセラミド合成酵素の一種を過剰発現することで、がん転移を促進していることを発見しました。過剰発現した CERS6 は C16 セラミドと呼ばれる生理活性脂質を合成し、これが、細胞内のプロテインキナーゼ $\zeta$ （ゼータ）・RAC1 複合体を活性化します。これによって細胞表面にラメリポディアと呼ばれる細胞の遊走に必須な形態形成がおこり、がん細胞が元の場所から新しい場所への移動（転移）を行います。

C16 セラミドは、今回発見したがん転移促進を推進する一方で、アポトーシスと呼ばれる細胞死を誘発する物質として知られています。このため、鈴木元講師らは、肺癌が転移のために高発現している CERS6 を分子標的として利用できないかと考えました。そこで、C16 セラミドの代謝上流物質である L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) を投与したところ、これが CERS6 依存的に C16 セラミドに代謝され、細胞死を誘導しました。細胞死は、さらに C16 セラミドの下流への代謝を抑制する低分子化合物 D- threo- 1- phenyl- 2- decanoylamino- 3- morpholino- 1- propanol (D-PDMP) により増強されました。一方、C16 セラミド発現の低い正常細胞に細胞死は誘導されませんでした。

本研究の成果は CERS6 を分子標的とする新たな治療法が可能であることを示すものであり、その実現は極めて予後の悪い肺がんの革新的な治療法の実現に結びつくものと期待されます。

本研究成果は、Journal of Clinical Investigation (ジャーナル オブ クリニカルインベスティゲーション) 誌 (米国東部時間 12 月 7 日付け) に、掲載されました。

# 肺がんの新規治療法開発

## 【ポイント】

- 肺がんは CERS6 というタンパク質を高発現し、それががん転移に必須の役割を果たしていることを発見しました。
- CERS6 はセラミドの一種である C16 セラミドを合成します。この分子は低濃度で癌転移を促進しますが、高濃度では細胞死を引き起こします。
- 肺がんが CERS6 を高発現していることを利用して、C16 セラミドの代謝前駆体を投与したところ、細胞およびマウスにて治療効果が観察されました。本研究成果に基づく薬剤は、難治がんの代表例である肺がんの新しい治療法の開発につながると期待されます。

## 【背景】

肺がんは、我が国におけるがん死亡原因の第一位であり、一年間に7万人以上が亡くなっています。初期の肺がんに対しては手術を行うことができますが、転移を伴う進行がんに対しては化学療法や放射線治療が行われます。しかし、化学療法や放射線治療のみでがんが治癒することは稀です。近年、一部の肺がん患者に対しては、変異した上皮成長因子受容体 (EGFR) に対するイレッサやタルセバなどの分子標的薬治療が有効であることが明らかとなりました。しかし、多くの肺癌では分子標的が特定されておらず、新たな分子標的薬の開発が求められています。

## 【研究成果】

今回、鈴木元講師らは、肺癌が Ceramide synthase 6 (CERS6) と呼ばれるセラミド合成酵素の一種を過剰発現していること、これが、がん転移を促進していることを発見しました。また、この性質を利用して、DMPC および D-PDMP を投与することで肺がん細胞特異的な細胞死を誘導できることを示しました。従来型の分子標的治療法が、主として分子標的の活性阻害を通じて生存シグナルの遮断を誘発するのに対して、本治療法は、がん細胞が持っている転移活性を利用して細胞死を誘導するものであり、その点が大きな特徴となっています。

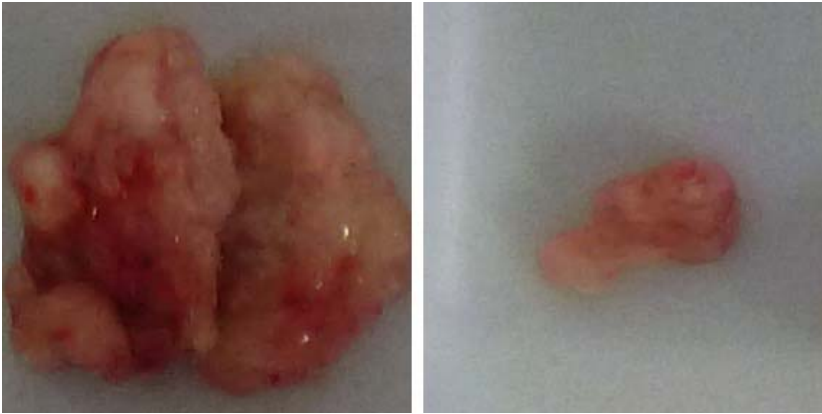
仮にこの治療法に耐性を有するがん細胞が生き残ったとしても、その細胞は転移能を発揮することができないため、がんとしての悪性度が大幅に低下していることが期待されます。

## 【今後の展開】

研究成果は、培養細胞およびマウスのレベルで治療が有効なことを示しています。今後は、この治療法の安全性の確認とより高いレベルでの有効性を確認することにより、極めて予後の悪い肺がんの革新的な治療法の実現に結びつくものと期待されます。

コントロール

薬剤処理



## 薬剤処理によって、肺癌の増殖が抑制されました

### 【用語説明】

セラミド：細胞中に存在する脂質の一種。数多くの分子種よりなり、構造の違いにより、幅広い生理活性作用を示すことが知られている。セラミド合成酵素はこれまで6種が知られ、CERS6は主としてC16セラミドを合成する。

### 【発表雑誌】

Motoshi Suzuki<sup>1</sup>, Ke Cao, Seiichi Kato, Yuji Komizu, Naoki Mizutani, Kouji Tanaka, Chinatsu Arima, Mei Chee Tai, Kiyoshi Yanagisawa, Norie Togawa, Takahiro Shiraishi, Noriyasu Usami, Tetsuo Taniguchi, Takayuki Fukui, Kohei Yokoi, Keiko Wakahara, Yoshinori Hasegawa, Yukiko Mizutani, Yasuyuki Igarashi, Jin-ichi Inokuchi, Soichiro Iwaki, Satoshi Fujii, Akira Satou, Yoko Matsumoto, Ryuichi Ueoka, Keiko Tamiya-Koizumi, Takashi Murate, Mitsuhiro Nakamura, Mamoru Kyogashima, and Takashi Takahashi. Targeting ceramide synthase 6-dependent metastasis-prone phenotype in lung cancer cells. *The Journal of Clinical Investigation*; Dec.7,2015.

### 【English ver.】

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2015/CERS6\\_20151208en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2015/CERS6_20151208en.pdf)