

## 子宮平滑筋肉腫における UCP2 を標的とした新たな治療戦略の開発

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の長尾有佳里 大学院生、横井暁 助教、梶山広明 教授、および国立がん研究センター研究所病態情報学ユニットの山本雄介 ユニット長、国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科の加藤友康 科長らの研究グループは、化合物ライブラリー<sup>\*1</sup>を用いた薬剤スクリーニングによって、子宮平滑筋肉腫におけるプロスシラリジン A とラナトシド C の抗腫瘍効果を明らかにし、網羅的な遺伝子発現解析を通して、新たな治療標的として UCP2<sup>\*2</sup> 遺伝子を同定しました。これらの結果は、子宮平滑筋肉腫に対する新規治療戦略として期待されます。

子宮平滑筋肉腫は非常に予後の悪い悪性腫瘍であり、早期に手術を行ったとしても再発や転移を来すことが多く、現在保険適応となっている薬剤への効果は非常に限られています。また、子宮悪性腫瘍全体の 1%程度と希少がんであるため、その病態に関する研究は道半ばです。本研究においては、臨床使用がすでに認められた 1,271 の化合物ライブラリーを用いた 3 段階の薬剤スクリーニングによって、強心配糖体であるプロスシラリジン A とラナトシド C が子宮平滑筋肉腫における抗腫瘍効果をもつことを発見し、それをマウスモデルでも検証しました。次世代シーケンス<sup>\*3</sup>により網羅的に遺伝子発現解析を行い、これらの薬剤投与によって UCP2 遺伝子の発現が抑制されたことが明らかになり、UCP2 の抑制に伴う活性酸素種の増加が細胞老化や DNA 損傷を引き起こし、子宮平滑筋肉腫の増殖抑制につながっていることを示しました。また、子宮平滑筋肉腫の患者組織では良性腫瘍である子宮筋腫の患者組織と比較して、UCP2 が過剰発現していることも明らかでした。これらの研究結果は、子宮平滑筋肉腫において UCP2 を標的とした新たな治療戦略の一つとなることが期待されます。

本研究成果は、学術雑誌「Pharmacological Research」の 2023 年 2 月 10 日付電子版に掲載されました。

### ポイント

- 既存薬スクリーニングを通して子宮平滑筋肉腫に効果が期待される新規治療薬候補が同定された。
- 遺伝子発現を含む詳細な機能解析により、重要な機能をもつ治療標的分子 UCP2 を同定した。

### 1. 背景

子宮平滑筋肉腫は、子宮悪性腫瘍全体のわずか 1%を占める稀な悪性腫瘍です。早期例であっても再発や転移を引き起こしやすく、非常に予後不良な疾患です。子宮平滑筋肉腫に対する唯一の有効な治療法は早期手術による完全切除ですが、切除不能または転移性の症例では化学療法が選択されません。しかし、現在第一選択とされる治療薬の奏効率は 20-30%と限定的であり、最近二次治療以降に承認された複数の薬剤については全生存期間または無増悪生存期間をわずか 2-3 カ月延長させるだけであり、その効果は非常に限られています。そのため、子宮平滑筋肉腫に対する有効性の高い新規治療法の確立が強く望まれています。

子宮平滑筋肉腫の新規治療法を探索した研究は少なく、また標準治療となるほどの有用性は見出されていません。最近、本研究グループは、トランスクリプトーム解析<sup>\*4</sup>に基づき、CHEK1 または PLK1 阻害剤の治療適用の可能性を証明しました。しかし、これらはまだ臨床使用が承認されていないため、臨床応用の実現までにやや時間を要します。一方で、近年、化合物ライブラリーを用いた薬剤

スクリーニングが創薬において重要な役割を担っており、多くのライブラリーが報告され、一部は市販されています。すでに臨床使用が承認された薬剤を他疾患へ応用するというドラッグリポジショニング戦略は、創薬の時間とコストを削減し、子宮平滑筋肉腫のような希少がんの治療薬開発にも有効です。

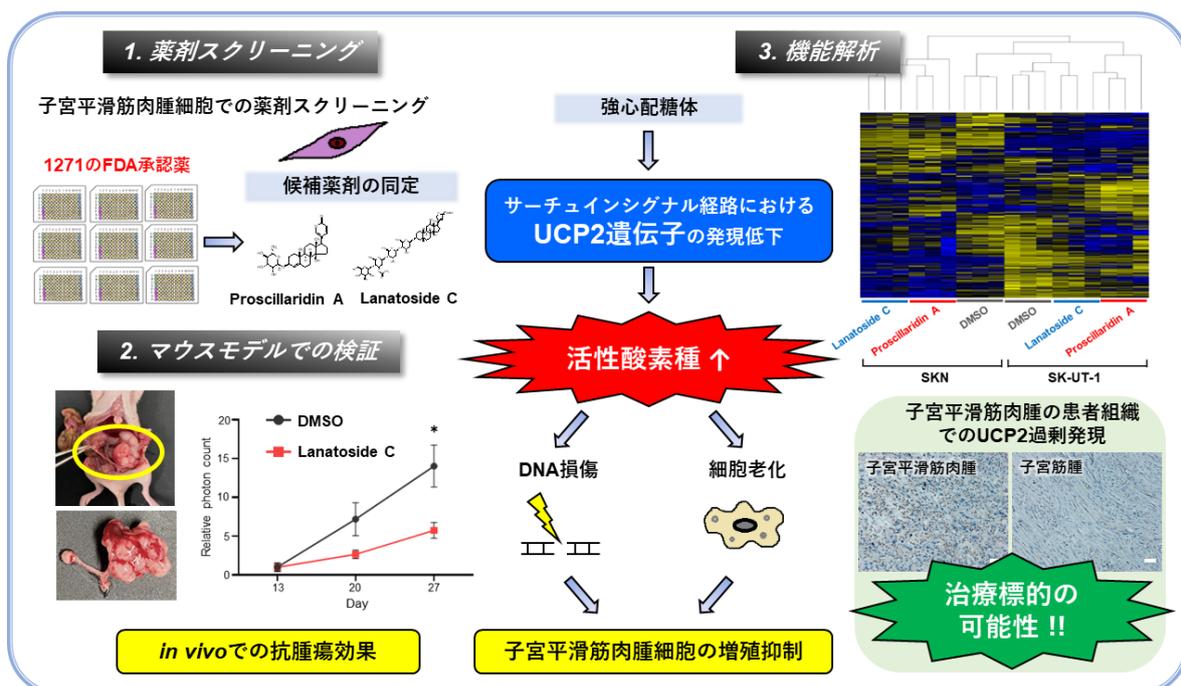
子宮平滑筋肉腫の新規治療標的探索を目的とした本研究の結果は、子宮平滑筋肉腫患者の予後を改善するための今後の治療薬開発に貢献するものと期待され、患者および家族に希望を与える社会的意義のある研究になります。

## 2. 研究成果

本研究グループは、臨床使用がすでに承認された 1,271 の化合物ライブラリーを用いた 3 段階の薬剤スクリーニングによって、プロシラリジン A、ラナトシド C、フロクスウリジン、ジゴキシンの 4 薬剤が特に子宮平滑筋肉腫細胞の増殖を抑えることを示しました。これら 4 種類の薬剤をマウスモデルに投与したところ、強心配糖体であるプロシラリジン A とラナトシド C が有意に抗腫瘍効果をもつことが実証されました。

これら 2 種類の薬剤投与によっておこる変化を調べるために、次世代シーケンスにより網羅的に遺伝子発現解析を行い、遺伝子の機能を IPA という解析ソフトを用いて解析したところ、薬剤投与によってサーチュインシグナル経路※5 における UCP2 遺伝子の発現が抑制されることが明らかとなりました。さらに、UCP2 遺伝子発現の抑制によって子宮平滑筋肉腫細胞の増殖が抑制され、この抗腫瘍効果は、UCP2 の抑制に伴う活性細胞種の増加によって細胞老化や DNA 損傷を引き起こすことが原因であると示唆されました。

また、子宮平滑筋肉腫の患者組織では子宮筋腫の患者組織と比較して、UCP2 蛋白が過剰発現していることが明らかとなりました。さらに、公共データベースに存在する子宮平滑筋肉腫のデータにおいても、子宮筋腫や正常子宮筋層と比較して UCP2 遺伝子発現量が有意に多いことが示されました。



### 3. 今後の展開

本研究グループは、薬剤スクリーニング戦略により、子宮平滑筋肉腫において顕著な抗腫瘍効果を示す新規治療薬候補としてプロスシラリジン A とラナトシド C を同定しました。機能的には、子宮平滑筋肉腫で過剰発現している UCP2 をこれらの薬剤が低下させることが示されました。したがって、これらの知見は UCP2 が潜在的な治療標的であることを示唆し、UCP2 阻害は子宮平滑筋肉腫患者の臨床転帰を改善する有望な治療戦略である可能性があることを示しました。今後は、UCP2 を標的とした治療薬開発や、子宮平滑筋肉腫の臨床試験による効果検証へ繋がることが期待されます。

### 4. 用語説明

※1 化合物ライブラリー:保存された化学物質の集まり。化学構造、生理学的特性などの情報データベースとともに保存されており、創薬に用いられています。

※2 UCP2:Uncoupling protein 2。ミトコンドリア内膜に存在する陰イオン輸送体タンパク質であり、プロトン濃度勾配を解消する働きをもちます。

※3 次世代シーケンス:DNA や RNA といった核酸を網羅的に解析する装置。2000 年代半ばに登場し、従来の方法より格段に高速に、膨大な量を、安価に解析できるようになりました。

※4 トランスクリプトーム解析:細胞内における遺伝子転写産物(mRNA)全ての集まりであるトランスクリプトームについて、網羅的に把握する手法です。

※5 サーチユインシグナル経路:サーチユイン遺伝子に関わる経路。サーチユイン遺伝子は長寿遺伝子と言われ、細胞のストレス耐性、ゲノム安定性、腫瘍形成、エネルギー代謝などに関与していると言われています。

### 5. 発表雑誌

掲雑誌名:Pharmacological Research

論文タイトル:Novel therapeutic strategies targeting UCP2 in uterine leiomyosarcoma

著者:

Yukari Nagao<sup>1</sup>, Akira Yokoi<sup>1,2,3</sup>, Kosuke Yoshida<sup>1,2</sup>, Mai Sugiyama<sup>4</sup>, Eri Watanabe<sup>1</sup>, Kae Nakamura<sup>1,5</sup>, Masami Kitagawa<sup>4</sup>, Eri Asano-Inami<sup>4</sup>, Yoshihiro Koya<sup>4</sup>, Masato Yoshihara<sup>1</sup>, Satoshi Tamauchi<sup>1</sup>, Yusuke Shimizu<sup>1</sup>, Yoshiki Ikeda<sup>1</sup>, Nobuhisa Yoshikawa<sup>1</sup>, Tomoyasu Kato<sup>6</sup>, Yusuke Yamamoto<sup>7</sup>, Hiroaki Kajiyama<sup>1</sup>

所属:

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2. Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan

3. Japan Science and Technology Agency (JST), FOREST, Saitama, Japan

4. Bell Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology Collaborative Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

5. Center for Low-Temperature Plasma Sciences, Nagoya University, Nagoya, Japan

6. Department of Gynecologic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

7. Laboratory of Integrative Oncology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106693

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Pha\\_230224en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Pha_230224en.pdf)