

報道解禁時間: 日本時間 9月2日(火)午前5時 (米国東部標準時間 9月1日(月)午後3時)

【新聞掲載は3日朝刊以降解禁となりますのでご注意ください。】

プレスリリース

報道関係者各位



東京薬科大学 (総務課法人・広報担当)

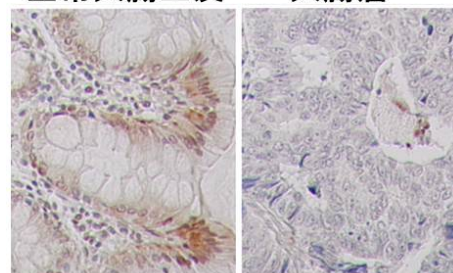
## 脂質代謝が大腸癌の進展に関与することを発見

～大腸癌の新たな治療法開発に期待～

### ポイント

- ◆ 大腸癌の進展に脂質代謝酵素が関与することを発見
- ◆ ヒト大腸癌臨床検体において脂質代謝酵素の量が減少している
- ◆ 大腸上皮の脂質代謝酵素が、がん抑制因子である E カドヘリンの発現を調節していることを発見
- ◆ がん遺伝子 KRAS の活性型変異により脂質代謝酵素の減少が引き起こされることを発見

正常大腸上皮 大腸癌



ヒト大腸癌では脂質代謝酵素 (PLCδ1) (茶) が減少する

### ■概要■

大腸癌は世界中で最も死亡率の高い癌の一つであり、日本でも罹患率が上昇しています。大腸癌の約40%の症例で活性型 KRAS 遺伝子変異がみつかっており、このような大腸癌に対して十分に有効な分子標的治療薬がないのが現状です。

この度、東京薬科大学の深見希代子教授、佐藤礼子助教らの研究グループは、ヒト大腸癌臨床検体を用いて、正常大腸上皮と比較し、大腸癌では脂質代謝酵素の発現が減少していることを発見しました。この脂質代謝酵素の発現を大腸癌細胞で回復させると、がんの様々な悪性形質 (増殖、浸潤、造腫瘍) が減少すること、がん抑制因子である E カドヘリンの発現が回復することを見出しました。また、この脂質代謝酵素の発現低下はがん遺伝子 KRAS の活性型変異により誘発されていることを見出し、この変異によるがん化の要因のひとつであることが示唆されました。

本研究成果は、大腸癌に対して脂質代謝が治療のターゲットになるという新たな視点を提供するもので、新たな治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究は内閣府・最先端・次世代研究開発支援プログラム、CREST、JST などの支援のもとで行われたもので、その研究成果は2014年9月1日 (3:00 PM U.S. Eastern time) に米国科学アカデミー紀要「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*」で公開されます。

■発表者■ 東京薬科大学 生命科学部 ゲノム病態医科学研究室

教授 深見希代子 E-Mail: [kfukami@toyaku.ac.jp](mailto:kfukami@toyaku.ac.jp)

助教 佐藤礼子 E-Mail: [rsatow@toyaku.ac.jp](mailto:rsatow@toyaku.ac.jp)

TEL: 042-676-7214/7232 FAX: 042-676-7214

■取材のお問い合わせ■ 東京薬科大学 総務課法人広報担当 西山 衛

TEL: 042-676-1649 FAX: 042-677-1639 E-Mail: [kouho@toyaku.ac.jp](mailto:kouho@toyaku.ac.jp)

東京薬科大学 〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

### <研究の背景と経緯>

大腸癌は世界中で最も死亡率の高い癌の一つであり、日本でも罹患率が上昇傾向にあります。近年、分子標的治療薬（注1）の開発が進み、いくつかの有効な分子標的治療薬が開発されていますが、遠隔転移のある進行大腸癌に対して十分に有効な治療法がないのが現状です。特に、大腸癌の約40%の症例で見られる活性型 KRAS 遺伝子変異（注2）を持つ患者に対しては、既存の抗 EGFR 分子標的薬（注3）が有効でないため、別な分子標的の発見が待望されています。

細胞内脂質（注4）は、正常な細胞機能の維持に必要不可欠で、様々な脂質代謝酵素により分解、合成が行われています。この度、東京薬科大学の深見希代子教授、佐藤礼子助教らの研究グループは、大腸上皮細胞における脂質代謝に異常が生じると上皮性細胞間接着因子である E カドヘリン（注5）の発現が減少すること、また、この脂質代謝酵素の発現は活性型 KRAS 遺伝子変異により抑制されることを見出しました（図1）。

### <研究の内容>

脂質代謝酵素の一つであるホスホリパーゼ C  $\delta$  1 (PLC  $\delta$  1) は大腸上皮に存在しています。同研究グループはヒト大腸癌の臨床検体において、正常大腸上皮と比較し、大腸癌細胞において PLC  $\delta$  1 が著しく減少していることを見出しました（図2）。大腸癌細胞で PLC  $\delta$  1 の発現を回復させると、がんの様々な悪性形質（増殖、浸潤、造腫瘍）が抑制されること、がん抑制因子である E カドヘリンの発現が回復することを見出しました（図3）。E カドヘリンは、上皮性の細胞間接着因子であり、E カドヘリンの発現低下は様々ながんの進展と関連することが知られています。

また、この脂質代謝酵素の発現低下は、大腸癌の約40%の症例で見られる活性型 KRAS 遺伝子変異により誘発されていることを見出し、この遺伝子変異によるがん化の要因のひとつであることが明らかになりました。さらに、PLC  $\delta$  1 は活性型 KRAS により促進されるシグナル伝達経路（注6）に対して阻害的に働くことを明らかにし、PLC  $\delta$  1 と活性型 KRAS とは互いに負の相互作用を持つことが判明しました。

### <今後の展開>

本研究成果は、大腸癌の進展に対して脂質代謝が治療のターゲットになるという新たな視点を提供するもので、新たな治療薬の開発につながることで期待されます。この成果は、活性型 KRAS 遺伝子変異を持つ大腸癌患者にも有効であると考えられるため、汎用性が高いと期待されます。

<用語解説>

注1) 分子標的治療薬： 標的とする細胞の持つ特定の分子を認識するように設計された治療薬。特定の分子をターゲットとするため、細胞特異性が高く副作用が少ないと考えられている。

注2) 遺伝子変異： 遺伝子を構成する塩基配列に変化が生じること。変異により、ある遺伝子からできるタンパク質の機能が失われたり、異常に活性化する変化が生じる場合がある。

注3) 抗 EGFR 分子標的薬： 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) を標的とする分子標的薬。大腸癌の多くの症例で、EGFR により活性化されるシグナル伝達経路が増殖・浸潤・転移に深く関与している。活性型 KRAS 遺伝子変異があると、EGFR を阻害しても下流のシグナルが活性型 KRAS により恒常的に活性化される。

注4) 細胞内脂質： タンパク質と同様に細胞内でシグナル分子として働き、細胞内の情報伝達に重要な役割を担う。脂質の合成、分解を行う代謝酵素により、その量が制御されている。

注5) E カドヘリン： カドヘリンは細胞表面に存在し、細胞間接着を担う分子である。同種のカドヘリン同士が結合するという特徴があることから、各組織の形成・維持に重要である。E カドヘリンは上皮系の細胞に発現し、上皮系組織の維持に重要な役割を持つ。

注6) シグナル伝達経路： 細胞内で起こる一連の反応であり、分子から分子へと情報が伝わる。様々なシグナル伝達経路により、細胞の増殖・分化・細胞死などが制御されている。

■発表雑誌■

雑誌名： Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

論文名： Phospholipase C $\delta$ 1 Induces E-cadherin Expression and Suppresses Malignancy in Colorectal Cancer Cells

掲載日： 日本時間 9 月 2 日 5 時 / 米国東部標準時間 9 月 1 日 15 時

■注意事項■

日本時間 9 月 2 日 5 時 (国際標準時 9 月 1 日 20 時) 以前の公表は禁じられています。

(新聞掲載は、3 日朝刊以降、解禁となります。)

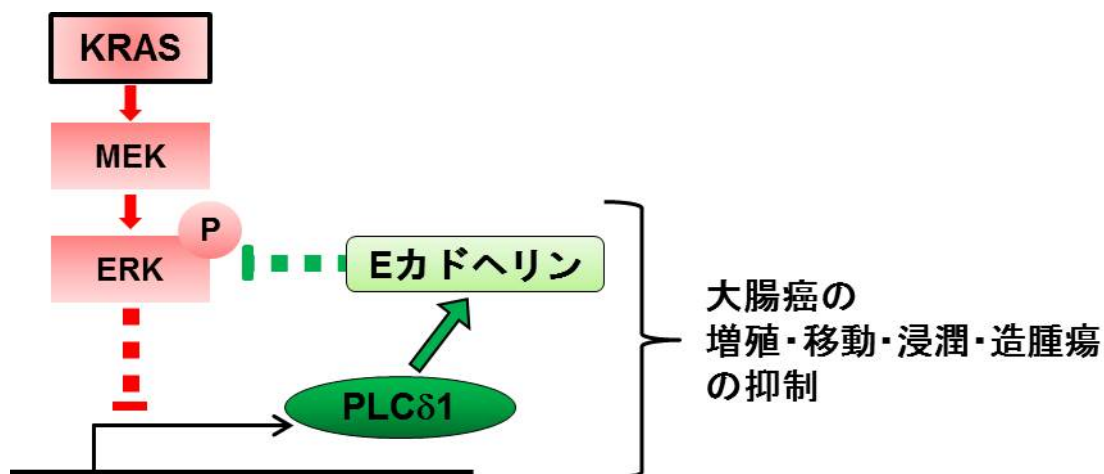


図1 本研究結果の概要

大腸癌細胞で PLC  $\delta$ 1 の発現を回復させると、がんの様々な悪性形質(増殖、浸潤、造腫瘍)が抑制され、がん抑制因子である E カドヘリンの発現が回復する。又、この脂質代謝酵素の発現低下は、大腸癌の約40%の症例で見られる活性型 KRAS 遺伝子変異により誘発されている。さらに、PLC  $\delta$ 1 は活性型 KRAS により促進されるシグナル伝達経路に対して阻害的に働く。

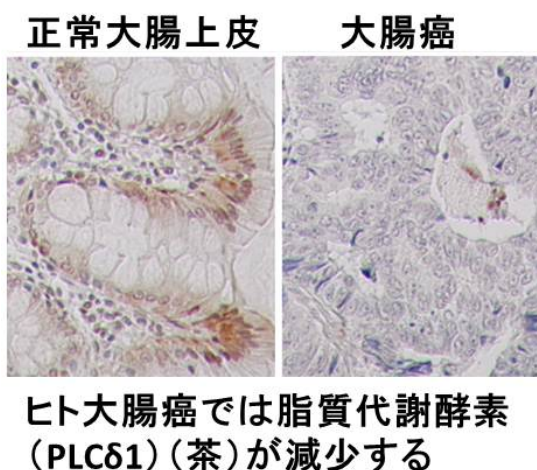


図2 ヒト大腸癌臨床検体における脂質代謝酵素(PLC $\delta$ 1)の発現  
 正常大腸上皮と比較し、大腸癌細胞において PLC  $\delta$ 1 が著しく減少している。

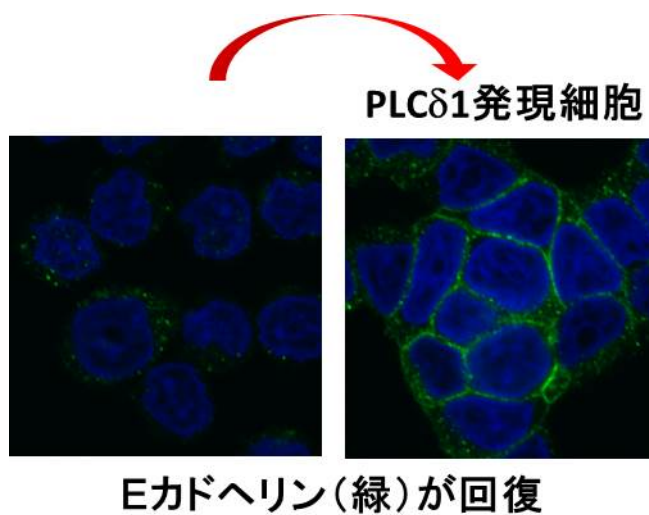


図3 脂質代謝酵素(PLC  $\delta$ 1)の強制発現によりEカドヘリンが回復する  
大腸癌培養細胞に脂質代謝酵素(PLC  $\delta$ 1)の発現を回復させると、Eカドヘリンの発現も回復する。