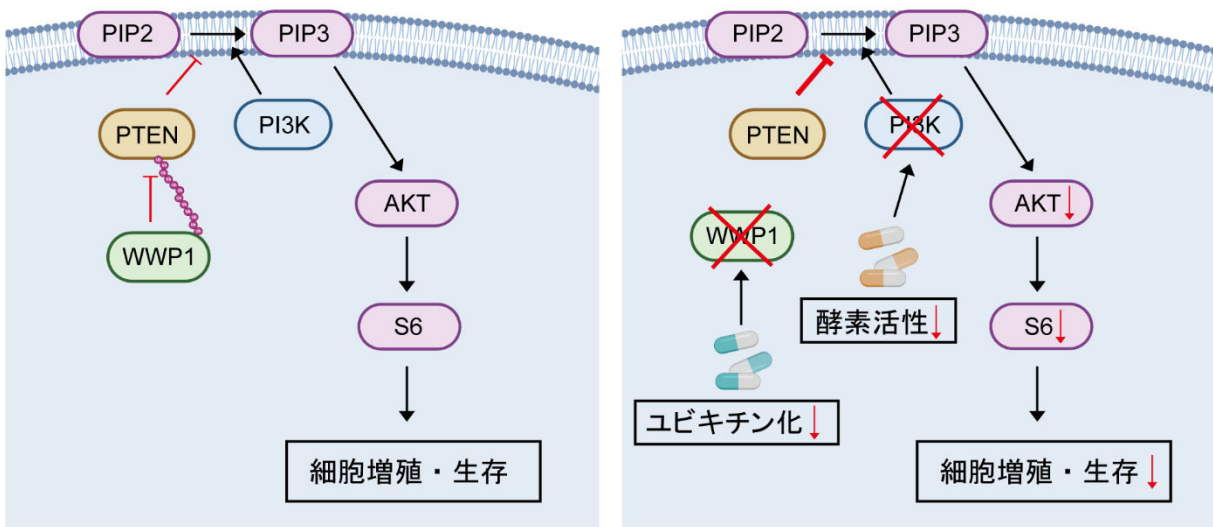


ユビキチン化を標的とした タンパク質の「質」を改善する膵がん治療 ——膵がんに対する新たな治療戦略となる可能性——

発表のポイント

- ◆ 遺伝子から翻訳されたタンパク質に様々な機能を付加するユビキチンリガーゼ WWP1 が、難治がんである膵がんにおいて異常に増えていることを見出し、WWP1 を阻害することで膵がんに対する抗腫瘍効果をもたらすことを発見しました。
- ◆ これまで臨床で使われてきた抗がん剤や分子標的薬とは異なり、タンパク質の機能を制御するという新たな手法が膵がんに対する治療に結び付く可能性を見出しました。
- ◆ WWP1 の阻害とがんの増殖を促進する PI3K-AKT 経路の阻害薬の併用が膵がん細胞に対し相加効果を示すことから、新たな治療戦略としてユビキチン化を制御することが、膵がん研究の発展に繋がると期待されます。



WWP1 を阻害することによって PI3K-AKT 経路を介した膵がんの増殖抑制効果が生じる（論文概要図）

概要

東京大学医学部附属病院 光学医療診療部の能登谷元聡 特任臨床医、消化器内科の岸川孝弘 助教、藤城光弘 教授らによる研究グループは、ユビキチンリガーゼ（注 1）のひとつである WWP1（WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1）というタンパク質が膵がんにおいて異常に増加しており、WWP1 の発現を阻害すると膵がんの増殖を抑制する効果があることを明らかにしました。

研究グループは、がん抑制遺伝子 PTEN（注 2）が WWP1 によってユビキチン化されるとその機能が抑制されることに着目し、WWP1 の発現を阻害すると、がんの増殖を促進する PI3K-AKT 経路（注 3）が抑制されることを明らかにしました。さらに WWP1 の阻害に相加効果を示す薬剤が PI3K-AKT 経路の阻害薬であることを発見し、WWP1 阻害薬との併用が膵がん治療における新たな

な治療戦略となる可能性を見出しました。がんにおけるユビキチンリガーゼの発現異常がもたらすタンパク質の機能変化については WWP1 を含めて未解明な点も多く、難治がんである膵がんに対する新しい側面からの治療法の発展に役立つことが期待されます。

発表内容

膵がんは難治がんの代表であり、罹患数・死亡数ともに増加傾向です。分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場によってがん薬物療法は進歩しているにも関わらず、膵がんでは予後の改善は乏しいのが現状です。これまでの先行研究では遺伝子変異の蓄積の結果としてがんが発生するという考えに基づき DNA や mRNA を網羅的に解析することが中心に行われてきましたが、mRNA から翻訳されたタンパク質に様々な機能が付加されていく「翻訳後修飾」については網羅的な解析を行うことは現状困難であり、開拓の余地が残されていると考えられています。本研究チームは、翻訳後修飾の中でも代表的なユビキチン化という反応を制御する WWP1 というタンパク質に着目し、膵がんにおける新たな治療標的分子の探索を行ってきました。

研究を進める中で、ヒトの正常組織と比較して膵がん組織では WWP1 が増えていることがわかりました (図 1)。

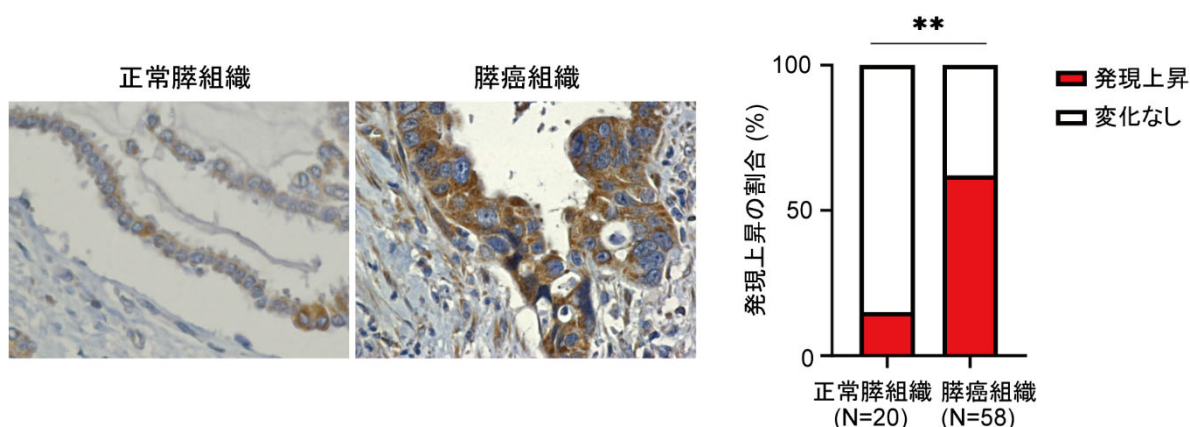


図 1: ヒト正常膵組織および膵がん組織における WWP1 の免疫染色。膵がん組織において発現が増加している

そこで、異常に増えた WWP1 が新しい治療標的分子となるかを調べるために WWP1 の発現を減少させる (ノックダウン) と、細胞の増殖シグナルである PI3K-AKT 経路が抑制され、膵がん細胞の増殖が抑制されることがわかりました (図 2 左)。またこの細胞をマウスの皮下に移植して作成した腫瘍も小さくなることがわかりました (図 2 中)。次に、WWP1 の標的分子として PI3K-AKT 経路を抑制する機能をもつがん抑制遺伝子 PTEN が知られていることから、PTEN との関連を調べることにしました。その結果、WWP1 の発現を抑制した膵がん細胞ではユビキチン化された PTEN が減少しており、PTEN が細胞膜に局在するようになり PI3K-AKT 経路を抑制する働きが強くなることが示唆されました。また、WWP1 ノックダウン細胞における増殖抑制効果は PTEN 依存性であることも示されました。興味深いことに、この反応は PTEN の量自体は変化させずに、機能を活性化させるものでした。膵がんでは PTEN の遺伝子変異の頻度が少ないため、これまであまり重要視されていませんでしたが、タンパク質や mRNA の「量」の変化では捉えられない、「質」の変化ががんの主流な増殖経路を制御している可能性が示唆されました。最後に、臨床への応用を目指して WWP1 の発現を低下させた膵がん細胞に対して有効な薬を阻害薬スクリーニングライブラリー (注 4) を用いて探索したところ、PI3K-AKT 経路の阻害薬が複数候補として挙がりました (図 2 右)。また、Indole-3-carbinol (注 5) という天然化合物が WWP1 の阻

害薬として報告されており、膵がん細胞に対しても PI3K-AKT 経路の阻害薬と相加効果があることが示されました。

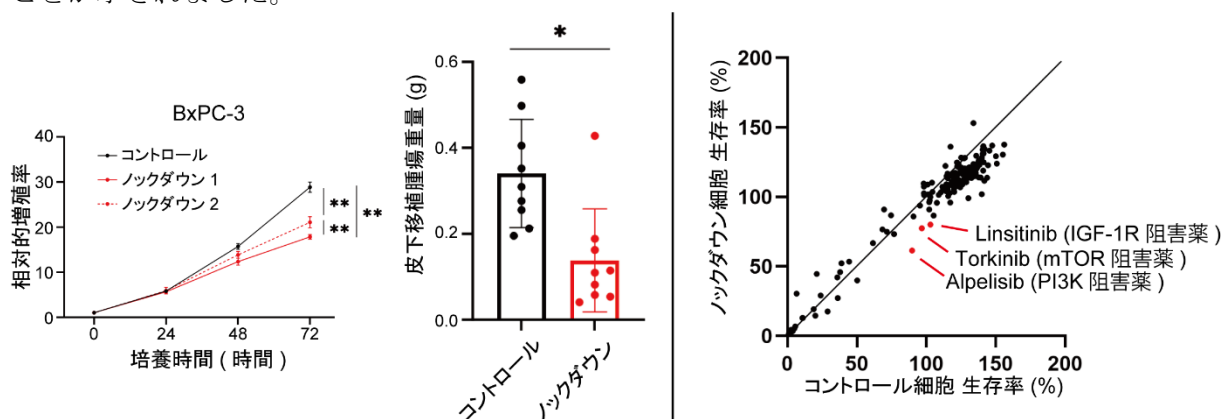


図 2 左：WWP1 のノックダウンにより膵がん細胞の増殖が抑制される

図 2 中：WWP1 のノックダウンにより膵がん細胞のマウス皮下移植腫瘍の増殖が抑制される

図 2 右：阻害薬スクリーニングの結果 PI3K-AKT 経路の阻害薬が WWP1 阻害との併用効果を示した

以上のように本研究では、WWP1 を阻害することが膵がんに対して抗腫瘍効果を示すとともに、その作用機序として、今まで膵がんとの関連性の低いとされた PTEN のユビキチン化による機能低下を抑えること、さらに PI3K-AKT 経路の阻害薬との併用治療が膵がん治療の選択肢となることを示しました。本研究の成果によってユビキチン化に関連した新規治療標的の導出や併用療法の開発につながっていくことが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院 光学医療診療部

能登谷 元聡 特任臨床医

医学部附属病院 消化器内科

岸川 孝弘 助教

大学院医学系研究科 内科学専攻 消化器内科学

藤城 光弘 教授

兼 東京大学医学部附属病院 消化器内科 科長

論文情報

雑誌名：Journal of Gastroenterology

題名：WWP1 inhibition suppresses the proliferation of pancreatic cancer cells by regulating the PI3K-AKT pathway.

著者名：能登谷元聡、岸川孝弘*、矢杉賢吾、岩田琢磨、清宮崇博、宮林弘至、高橋良太、山本恵介、伊地知秀明、大塚基之、藤城光弘

*責任著者

DOI：10.1007/s00535-024-02192-x

URL：<https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-024-02192-x>

研究助成

本研究は、科研費「基盤研究 (B) ユビキチン化酵素の発現異常がもたらす膵発がん促進の分子機序解明とその制御法の開発 (課題番号: 21H02893)」、「若手研究 膵がんで高発現する新規環状 RNA の機能解明とバイオマーカーとしての有効性の検証 (課題番号: 22K15390)」、「挑戦的研究 (萌芽) 核酸立体構造の変化を起点とした新規膵がん進展モデルの分子生物学的検討 (課題番号: 22K19517)」、「膵がんにおける反復配列 RNA の機能解析と治療選択最適化への応用 (課題番号: 22H02828)」、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「血中反復配列 RNA の高感度検出法を基盤とした早期膵がん診断戦略の構築 (課題番号: 23ck0106807)」の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) ユビキチンリガーゼ

ユビキチンを特定の標的タンパク質に付加する働きを持つ酵素。ユビキチン化によって標的タンパク質は分解や局在変化によって機能が制御され、シグナル伝達の変化、エンドサイトーシス、細胞死制御といった生命現象に関わる。WWP1 はユビキチンリガーゼの一種。

(注 2) PTEN

前立腺がん、乳がん、肝がんといった多くのがんで異常が認められるがん抑制遺伝子。PIP3 (ホスファチジルイノシトール 3 リン酸) から PIP2 (ホスファチジルイノシトール 2 リン酸) に脱リン酸化することにより PI3K-AKT 経路を抑制する。

(注 3) PI3K-AKT 経路

タンパク質合成、増殖・生存などの細胞機能に関与するシグナル伝達経路。多くのがんで活性化しており、悪性化や抗がん剤に対する抵抗性に関与しているとされる。インスリンや IGF-1 といったホルモンや成長因子によって活性化される。PI3K は PIP2 から PIP3 にリン酸化することで下流にシグナルを伝達する。

(注 4) 阻害薬スクリーニングライブラリー

多くの化合物群 (ライブラリー) の中から有効な化合物を選択する作業 (スクリーニング)。今回はがん細胞の特性や代謝に基づき選定された抗腫瘍活性のある化合物群を用いた。

(注 5) Indole-3-carbinol

アブラナ科の植物 (ブロッコリーやキャベツなど) に含まれる植物二次代謝物。WWP1 に結合しそのユビキチンリガーゼ活性を低下させることが報告されている。そのほかにも、CDK6 の発現を低下させがんの細胞周期を抑制することや、NF- κ B 経路を抑制することで抗炎症作用があることが報告されている。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学医学部附属病院 消化器内科
助教 岸川 孝弘 (きしかわ たかひろ)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp