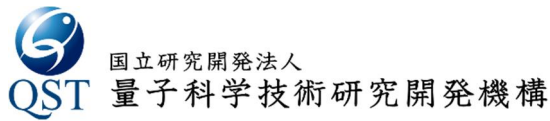


解禁日時：2024年11月13日 午前4:00（日本時間）

配信先：文部科学記者会、科学記者会、熊本県内報道機関



報道関係各位

2024年11月11日
公益財団法人がん研究会
熊本大学
量子科学技術研究開発機構
PhytoMol-Tech 株式会社

トリプルネガティブ乳がん治療に新たな可能性を発見 ～乳がんのミトコンドリア阻害は相同組換えを抑制し PARP 阻害剤への感受性を高める～

1. ポイント

- 通常、PARP 阻害剤は BRCA1/2 変異がんに対して使われますが、乳がんの BRCA1/2 変異がんの割合は少なく、大多数のがんに PARP 阻害薬を効くようにする方法の開発が望まれていました。
- 発芽大豆由来の低分子化合物グリセオリン I がミトコンドリア阻害剤として乳がんの代謝を変え、BRCA1/2 を低下させ、傷ついた DNA を修復しにくい状態を作り上げることを見出しました。
- PARP 阻害剤とミトコンドリア阻害剤を組み合わせることで、BRCA1/2 変異を持たない細胞でもその増殖を抑えることを発見しました。正常細胞に対してはこの作用はありませんでした。
- トリプルネガティブ乳がんは、ホルモン受容体が存在しないため、ホルモン療法や分子標的治療の対象ならず、効果的な治療法が確立されていません。ミトコンドリア阻害剤と PARP 阻害剤の併用は、特にトリプルネガティブ乳がんにおいて効果的で、新しい治療法となる可能性があります。

2. 概要

公益財団法人がん研究会 がん研究所がん生物部 斉藤典子部長、渡邊健司博士研究員、同じくがん化学療法センター 分子薬理部 且慎吾部長、熊本大学 発生医学研究所 細胞医学分野 中尾光善教授および日野信次朗准教授、量子科学技術研究開発機構 櫻庭俊サブチームリーダー、河野秀俊副所長、PhytoMol-Tech Inc. 落合孝次代表らの共同研究グループは、乳がんにおいてミトコンドリアを標的とする低分子化合物が、がん特異的に BRCA1/2 を失わせ、PARP 阻害剤が効くようになることを初めて解明しました。

がんでは、エネルギー代謝の異常や、傷ついた DNA が増えることが知られています。

BRCA1/2 は相同組み換え(注1)という方法で損傷 DNA を修復するタンパク質で、PARP(ポリ ADP リボシル化酵素)と補完的に働きます。そのため PARP 阻害薬は、BRCA1/2 遺伝子に変異がある乳がんの増

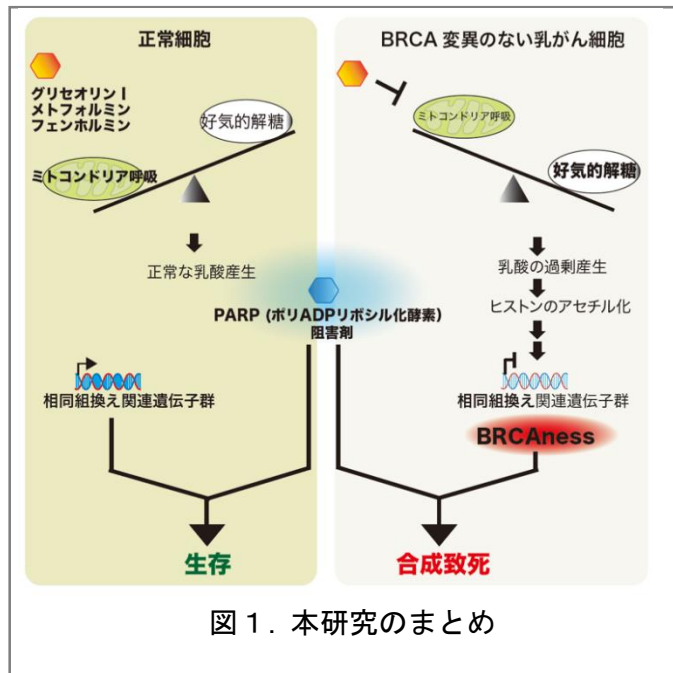
殖を抑え、これは「合成致死」(注2)とよばれます。しかし BRCA1/2 変異がんの割合は少なく、大多数のがんに対して PARP 阻害薬が効くようにする方法の開発が望まれていました。

本研究では、発芽大豆由来の低分子化合物グリセオリン I が、ミトコンドリアを阻害し、それにより乳がん細胞では、がん代謝物である乳酸が過剰産生され、BRCA1/2 遺伝子の発現が抑制されることを見出しました。BRCA1/2 変異がないにもかかわらず、相同組み換え能が低い状態「BRCAness」をもたらしますが、これは、正常細胞ではおきません。

重要なことに、PARP 阻害剤をグリセオリン I と組み合わせ投与することで、BRCA1/2 変異を持たない乳がん細胞でも増殖を抑えることができました。同じ効果は別のミトコンドリア阻害剤のメトホルミンやフェンホルミンにも確認されました。

本研究はミトコンドリアを標的とする低分子化合物が、がん特異的に BRCA1/2 を失わせ、PARP 阻害剤が効くようになることを見出しました。ミトコンドリア標的薬と PARP 阻害剤を併用することで、がんを治療できる新しい可能性を提案します。

本研究の成果は、*Science Signaling* 誌に、2024 年 11 月 13 日付で公開されました。



3. 論文名、著者およびその所属

○ 論文名

Metabolically inducing defects in DNA repair sensitizes BRCA-wild-type cancer cells to replication stress.

○ ジャーナル名

Science Signaling (米国科学振興協会 AAAS から発行される Science 姉妹雑誌)

(※2024年11月13日付でオンラインに掲載されます。)

DOI: 10.1126/scisignal.adl6445

○ 著者

Kenji Watanabe^{1*}, Tatsuro Yamamoto¹, Tomoko Fujita¹, Shinjiro Hino², Yuko Hino², Kanami Yamazaki³, Yoshimi Ohashi³, Shun Sakuraba^{4,5}, Hidetoshi Kono^{4,5}, Mitsuyoshi Nakao², Koji Ochiai⁶, Shingo Dan³, and Noriko Saitoh^{1*}

* 責任著者

○著者の所属機関

1. 公益財団法人がん研究会がん研究所
2. 国立大学法人熊本大学発生医学研究所
3. 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター
4. 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
5. 国立大学法人千葉大学大学院融合理工学府
6. PhytoMol-Tech株式会社

4. 研究の詳細

【背景と経緯】

一般的にがんの発生や進展には、エネルギー代謝経路の変換や傷ついた DNA の蓄積が伴います(図1)。

BRCA1/2は相同組換えにより損傷したDNAをなおすタンパク質で、BRCA1/2 遺伝子の変異は乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がんによく見られます。BRCA1/2 は PARP(ポリ ADP リボシル化酵素)と補完しながら損傷DNAを修復するため、BRCA1/2 変異を持つ乳がんは、PARP(ポリ ADP リボシル化酵素)阻害剤で特異的に細胞死が誘導されます(図2)。つまり BRCA の機能不全により増えた損傷DNAはPARPが、そしてPARPの阻害により増えた損傷DNAはBRCA1/2の働きによって修復することができます。しかしこの両者が同時に阻害されると、合成致死と呼ばれる現象でがんが死滅するわけです。従って PARP 阻害薬は BRCA1/2 に変異があるがんに対する優れた分子標的薬で臨床でも使われています。一方、BRCA1/2 遺伝子に変異を持たないがん細胞に対しては PARP 阻害剤は効果がなく、その割合も多いことから、PARP 阻害剤の効果を高めるような治療法の開発が望まれています。特に、トリプルネガティブ乳がんは、ホルモン受容体が存在しないため、ホルモン療法や分子標的治療の対象にならず、効果的な治療法が確立されていません。PARP 阻害剤を用いたものを含めて、よりがん細胞に特異的な治療法の開発が求められるがんの一種です。

グリセオリン I は発芽大豆から分離された低分子化合物で、乳がんに対して抑制効果を持つことが知られていましたが、その機序はほとんど不明でした。

【研究内容】

BRCA1/2 に変異がなく正常に存在するトリプルネガティブ乳がん細胞をグリセオリン I で処理したところ、ミトコンドリアでの呼吸が抑制され、代償的に解糖系によるエネルギー代謝が活性化され、その最終代謝産物である乳酸が過剰に産生され、細胞外環境が酸性に傾くことを見出しました。この代謝リプログラミングがきっかけ

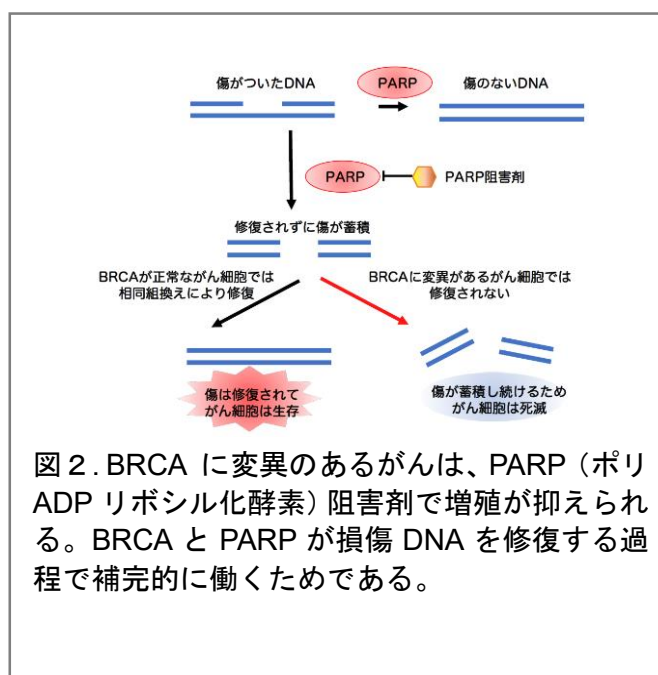
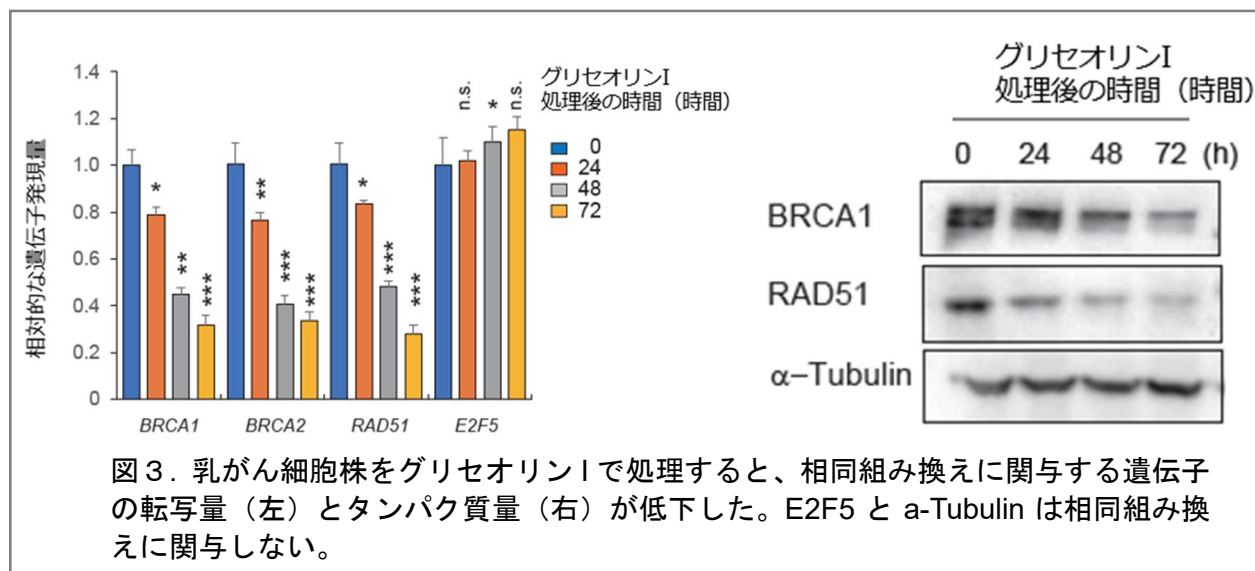
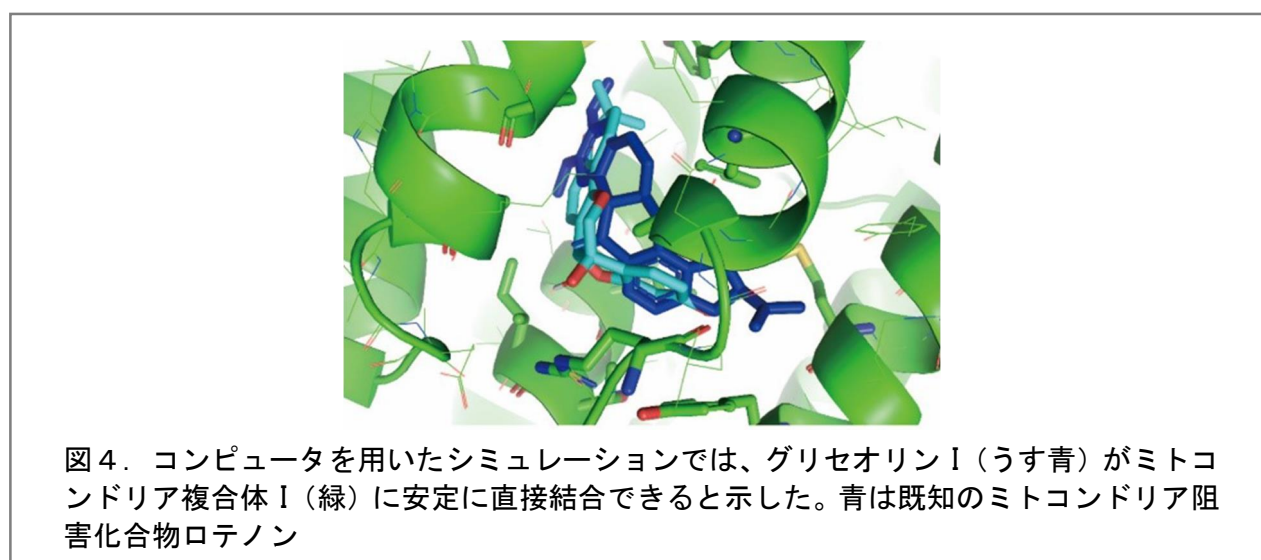


図2. BRCA に変異のあるがんは、PARP (ポリ ADP リボシル化酵素) 阻害剤で増殖が抑えられる。BRCA と PARP が損傷 DNA を修復する過程で補完的に働くためである。

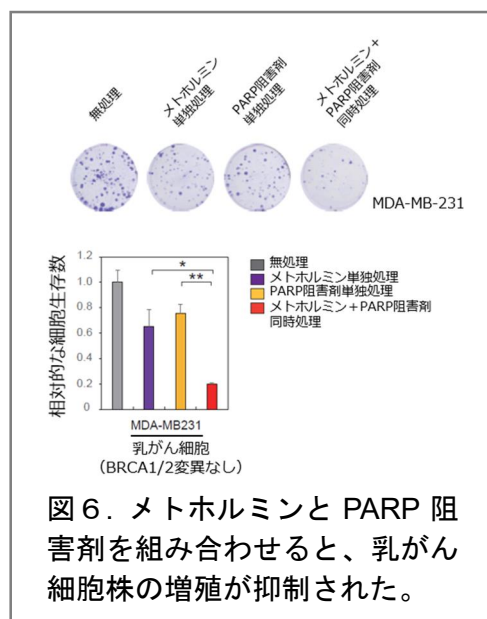
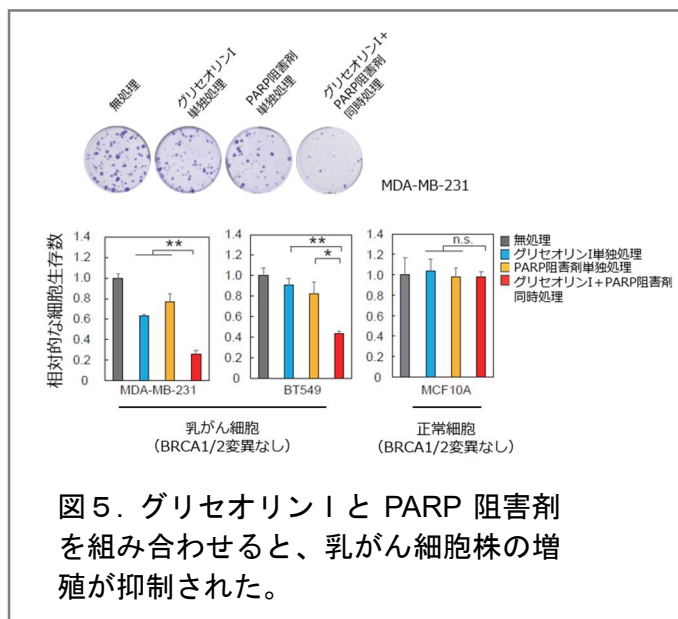
となり、相同組み換えに関する遺伝子 (BRCA1、BRCA2 および RAD51) の転写 (図3左) とタンパク質の量 (図3右) が減少することを見出しました。つまり、グリセオリンI 処理によって、乳がんにおいてBRCA1/2 変異をもたないにもかかわらず、相同組み換え能力が低い、いわゆる「BRCAness」の状態を作り上げることが分かりました。これらは正常細胞では認められない現象でした。BRCA1,2 遺伝子の発現抑制は、乳酸過剰産生によるヒストンの低アセチル化に起因することも分かりました。



コンピュータを用いたシミュレーションでは、グリセオリンIがミトコンドリア複合体Iに安定な状態で直接結合できることを確認できました (図4)。今までは単に形が似ていることからグリセオリンIがエストロゲン様に機能すると示唆されたこともありましたが、それを刷新する新しい知見となりました。



さらに重要なことに、細胞株やマウスを使った実験で、グリセオリンIとPARP阻害剤の両方で処理すると、PARP阻害剤単独で処理した場合に比べて乳がん細胞増殖抑制効果があることを明らかにしました (図5)。同様の効果はミトコンドリア阻害剤であり、糖尿病治療薬として既に承認されているメトホルミンでも確認されました (図6)。



これらのことから本研究では、ミトコンドリアを標的とする低分子化合物が、がん細胞特異的に BRCA1/2 の機能を失わせ、PARP 阻害剤に対する感受性を高めることを見出しました。乳がんではミトコンドリア機能が阻害されると好氣的解糖(注3)系に移行しやすい素地があること、さらにミトコンドリア機能を回復する能力が低いことで“BRCAness”というがんの脆弱性を誘導できることも示唆しました。ミトコンドリア標的薬と PARP 阻害薬を併用することで、がんを治療できる新しい可能性を提案します。

なお本研究は、培養細胞株や実験マウスにおける基礎研究であり、未だ乳がん患者を直接に調べたものではありません。

【まとめ】

本研究では、ミトコンドリアを阻害する低分子化合物と PARP 阻害剤を併用することにより、BRCA に変異をもたないがん種においても PARP 阻害剤の効果を高めることができることを発見し、新たながん治療法の可能性が示されました。これは、これまでにミトコンドリア標的治療として提唱されてきた、エネルギー枯渇によるがん治療戦略とは異なるものです。

5. 本研究への支援

本研究は、下記機関より資金的支援等を受けて実施されました。

- 文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究、学術変革領域研究 (JP18H05531, JP24H01382)
- 科学研究費補助金基盤研究、挑戦的研究、研究活動スタート支援 (JP20H03520, JP23H00411, JP22K1946, JP20K07578, JP19K23736)
- 武田報彰医学研究助成
- 内藤記念科学奨励金・研究助成
- 高松宮妃癌研究基金研究助成
- 高深度オミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業
- 第一三共生命科学研究振興財団研究助成
- AMED BINDS 事業「生命科学・創薬研究支援事業 ウェットデータとドライデータの統合解析による分子モデリング支援」(JP24ama121024j0003 (support number 6082))

- AMED 次世代がん医療加速化研究事業 (JP23ama221428)
- 日本財団

6. 用語解説

(注1) 相同組み換え

配列の類似した DNA 間で起きる DNA の組み換え反応。細胞核内で二本鎖 DNA の双方ともが切断された場合、相同配列を鋳型にしてこの活性で DNA 配列が正確に修復される。

(注2) 合成致死

2つの遺伝子が同じ機能の別経路に働くなどの理由により、片方の遺伝子の変異では細胞が死なないが、両方の遺伝子に変異が入ると致死となる現象。がんの特徴的な遺伝子変異を標的にした合成致死療法は、がんの特異的で副作用が少ないことが期待される。

(注3) 好氣的解糖

がん細胞は酸素が十分存在する条件下でもミトコンドリアでの酸化的リン酸化よりも、解糖系でグルコースをピルビン酸から乳酸へと代謝して ATP を作る現象。

■がん研究会について

がん研究会は 1908 年に日本初のがん専門機関として発足して以来、100 年以上にわたり日本のがん研究・がん医療において主導的な役割を果たしてきました。基礎的ながん研究を推進する「がん研究所」や、新薬開発やがんゲノム医療研究を推進する「がん化学療法センター」「がんプレジジョン医療研究センター」、さらに新しい医療の創造をする「がん研有明病院」を擁し、一体となつてがんの克服を目指しています。

ウェブサイト:<https://www.ifcr.or.jp/>

■熊本大学について

明治以来の伝統を有する旧制第五高等学校や熊本医科大学などを統合し、九州における中核的総合大学として 1949 年に発足しました。地域、社会そして世界に開かれ、共創を通じて社会に貢献する教育研究拠点大学、“常に情報を発信し続ける大学”、“常に外から見える大学”、“常に外からの声に耳を傾け、発展し続ける大学”を基本姿勢としています。新学環創設など大学改革を推進中。コミュニケーションワードは「創造する森、挑戦する炎」。

ウェブサイト:<https://www.kumamoto-u.ac.jp/>

■量子科学技術研究開発機構について

量子科学技術研究開発機構(QST)は 2016 年 4 月 1 日に発足した新しい国立研究開発法人です。QST は、本部組織に加え、量子技術基盤研究部門、量子生命・医学部門、量子エネルギー部門の 3 つの研究開発部門で構成され、国内に 7 つの研究拠点(六ヶ所、仙台、那珂、高崎、千葉、木津、播磨)を有し、それらに設置された 7 研究所、1 センター、及び 1 病院において様々な研究開発、国際プロジェクト等に取り

組んでいます。このうち、千葉拠点にある量子生命・医学部門では健康長寿社会を実現するために、「がん、認知症等の革新的な診断・治療技術に関する研究開発」を推進しています。

ウェブサイト:<https://www.qst.go.jp/>

■PhytoMol-Tech Inc について

「植物 Seeds から創薬 Seeds を創造する」地球上に生息していると言われている約 34 万種の植物が作り出す新しい化合物を、発芽とサイエンスの力で解明します。発芽する瞬間に植物の種子が生み出す二次代謝産物を先端的な技術を用いて検出し、生物活性と多様性と特異性に富む、壮大な天然化合物ライブラリーを構築します。植物種子の生命の営みがもたらす未知の可能性をカタチにし、自然と人間の豊かな共生未来に貢献する、「医・農・食」の人類史的ミッションに挑戦し続けます。

ウェブサイト: <https://phytomoltech.com>

【お問い合わせ先】

<本研究について>

公益財団法人がん研究会 がん研究所 がん生物部

斉藤 典子

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

TEL:03-3570-0471 e-mail: noriko.saito@jfc.or.jp

<公益財団法人がん研究会に関すること>

公益財団法人がん研究会 広報課

TEL:03-3570-0775 e-mail: ganken-pr@jfc.or.jp

<熊本大学に関すること>

熊本大学総務部総務課 広報戦略室

〒860-8555 熊本市中央区黒髪2丁目39番1号

TEL:096-342-3269 e-mail: sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

<量子科学技術研究開発機構に関すること>

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1

TEL:043-206-3026(直通) e-mail: info@qst.go.jp

<PhytoMol-Tech Incに関すること>

PhytoMol-Tech株式会社 熊本Lab

〒860-0812 熊本市中央区南熊本3-14-3 くまもと大学連携インキュベータ

代表取締役 吉村温子

e-mail: pr@phytomoltech.com