

報道機関各位

国立大学法人滋賀医科大学

がんの増大を阻止する分子を新たに発見

滋賀医科大学医学部生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）扇田久和教授、佐藤朗准教授らの研究グループと同泌尿器科学講座との共同研究により、細胞内に存在する分子ストマチンが、がんの増大を阻止することとそのメカニズムを新たに突き止めました。

この研究成果は、2021年3月23日（日本は3月24日）付で米国癌学会学術誌「Cancer Research」電子版（URL <https://cancerres.aacrjournals.org/>）に公表されます。

【研究成果のポイント】

- ・ストマチンという細胞内に存在する分子は、腫瘍が大きくなっていくのに対してブレーキをかけていました。培養細胞とマウスを使った実験でこのブレーキは、がん細胞の増殖が弱くなり、がん細胞の細胞死（アポトーシス）が多くなっていることの2つから成り立っていることを見出しました。
- ・逆に、がん細胞でストマチンの発現を少なくしてしまうと、腫瘍が大きくなるスピードが速まりました。
- ・前立腺がんの患者さんで、がん細胞がストマチンを多く発現していると、手術後のがん再発が少なくなりました。
- ・ストマチンががんの増大を抑制する詳細なメカニズムとして、細胞内にある分子 Akt に関連するシグナル伝達を抑制していることが分かりました。
- ・ストマチンががんの増大を阻止していることと、その詳細な分子メカニズムを世界で初めて明らかにしました。
- ・今後、がん細胞でストマチンの発現を人為的に増加させる方法を開発することで、新たながん治療の発展につながる可能性があります。

【研究背景と経緯】

国内外においてがんは死因の上位を占めています。日本では死因の第1位であり、年間に死亡する人の30%近く、約37万人はがんで死亡しています。近年、がん治療は飛躍的に発展し、がん全体での5年生存率も60%以上と向上していますが、継続的に新たながん治療薬・

治療法の開発する必要性は高く、重要な研究課題です。

このような背景から、がんの進展を制御する分子の研究を進めてきました。その過程でストマチンという細胞内に存在する分子が、がんの増大を阻止する作用を持っていることを見出し、その作用に関するメカニズムを明らかにしました。

【研究内容】

生体内に生じたがんは、それ単独で存在するのではなく、がんの周囲に存在する様々な細胞や物質から影響を受けています。その影響により、がん細胞はより悪性化したり、あるいは反対に、がん細胞の成長が抑制されたりしています。本研究ではまず最初に、この状態を模倣する実験状態（がん細胞とその周囲の細胞が混在する状態）を人工的に作り出し、この状態でがん細胞で発現が増加または減少している分子を、「DNA マイクロアレイ」という方法を用いて探しました。その結果、発現が増加している分子の一つに“ストマチン”がありました。

ストマチンはもともと生体内で、赤血球を含め多くの細胞の中で発現している分子です。しかし、この分子が持つ作用についてはほとんど分かっていませんでした。ストマチンを発現していない前立腺がん LNCaP 細胞にストマチンを発現させると、がん細胞数の増加は止まり、この細胞をマウスに移植してできた腫瘍は小さくなりました（図 1）。逆に、ストマチンを発現している前立腺がん 22Rv1 細胞からストマチンの発現を少なくすると、がん細胞数の増加は早くなり、マウスに移植してできた腫瘍は大きくなりました（図 1）。このことから、

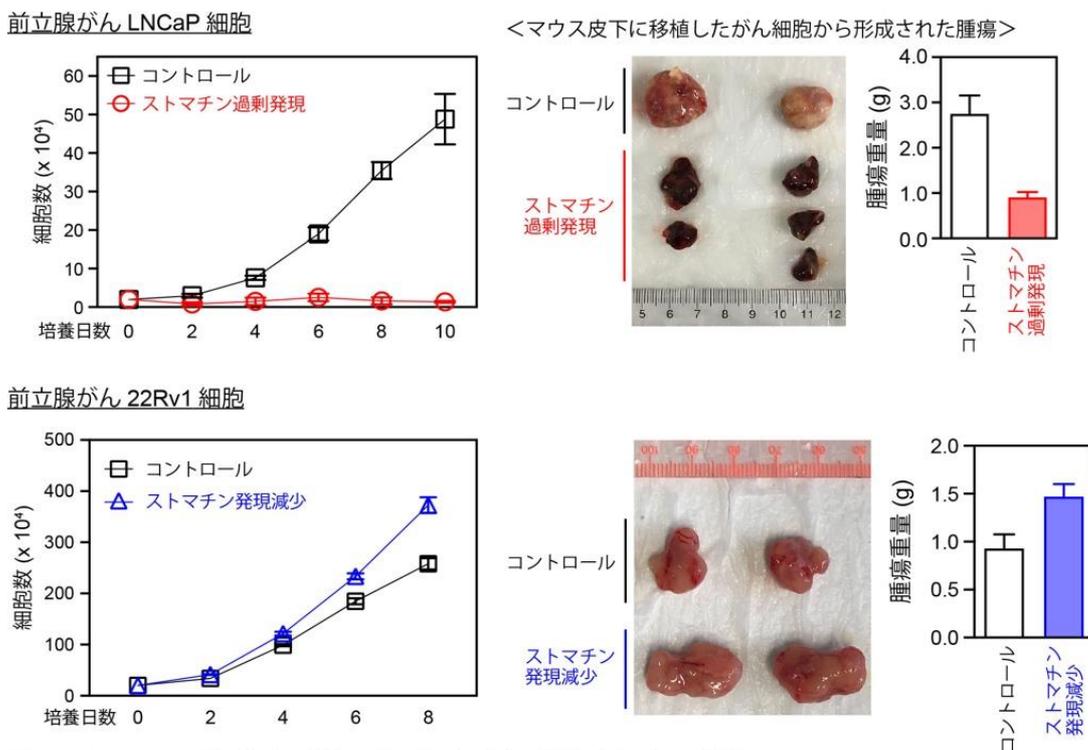


図 1: ストマチンはがん細胞の増加（左図）や腫瘍の増大（右図）を抑制

ストマチンががんの増大を阻止する作用を持つことが新たに分かりました。

ストマチンの発現ががん患者さんどのように関係するか検討するために、手術で摘出した前立腺がんのサンプルを使ってストマチンの発現量を測定しました。悪性度の低いグリーソンスコアの低い前立腺がんではストマチンの発現は多く、ストマチンの発現が多い前立腺がん患者さんで前立腺がんの術後再発は少ないという結果でした (図 2)。

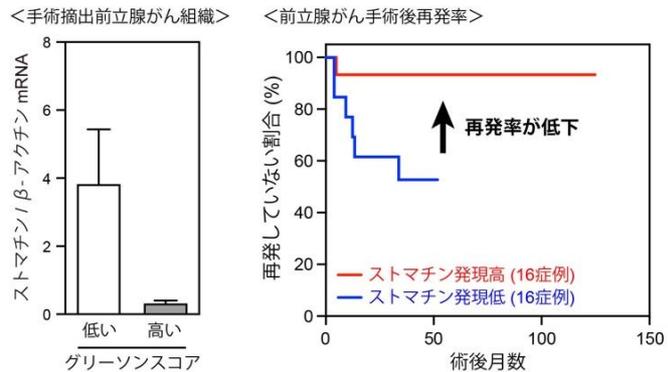


図 2: ストマチンは悪性度の低いがんが増えて (左図) し、ストマチン発現量が多いと術後のがん再発率は低下 (右図)

次に、ストマチンがどのようにがんの増大を阻止しているか、そのメカニズムを検討しました。ストマチンを多く発現させた細胞では、細胞の増殖が弱くなっていることと、細胞死 (アポトーシス) が多くなっていることの2つが生じていました (図 3)。この2つに関係する分子として Akt があります。Akt が活性化すると、ストマチンの作用とは逆に、細胞の増殖は速くなり、細胞死は起こりにくくなります。さらに詳しく解析を進めたところ、ストマチンは Akt の活性を促進する分子 PDPK1 を細胞の中から速く減らしてしまうことで、Akt を活性化しにくくして、がん細胞の増殖を弱くし、細胞死を多く引き起こしていることが分かりました (図 4)。

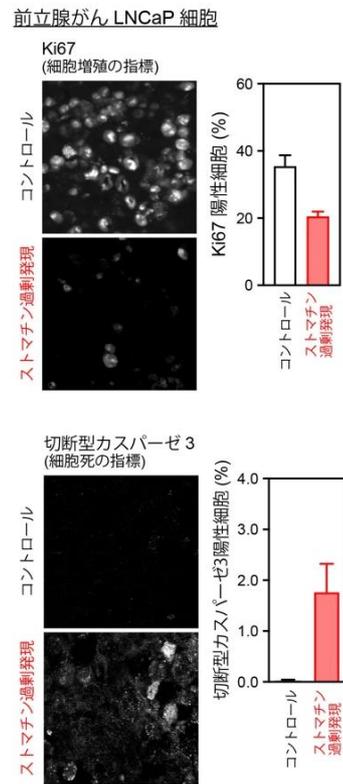


図 3: ストマチンによるがん細胞の増殖抑制 (上図) と細胞死増加 (下図)

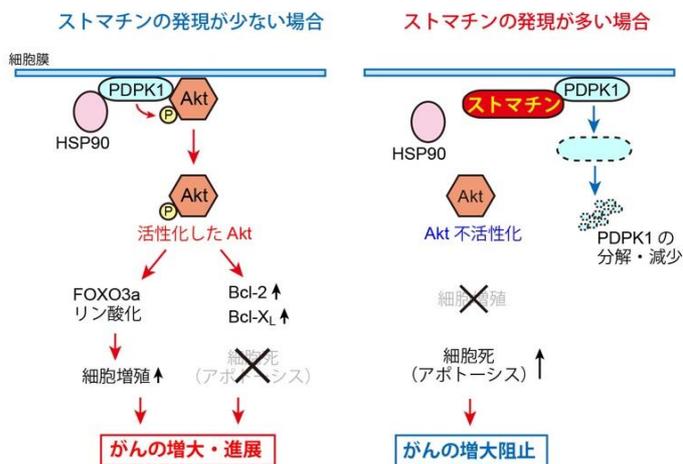


図 4: ストマチンの有無によるがん細胞内シグナル伝達の違い (Akt は PDPK1 によってリン酸化 (P) されると活性化する)

以上より、今回の研究でストマチンががんの増大を阻止していることと、分子レベルでのその詳細なメカニズムを世界に先駆けて明らかにしました。

【今後の展開】

今回の成果を新たながん治療の開発につなげていきたいと考えています。例えば、ストマチンの発現が少ないがん細胞では、がん細胞にのみストマチンの発現を増加させるよう外部から操作することでがんの増大を止める方法などの開発です。今回の研究を含め、様々な観点からがんに対する研究を進めることで、日本における最大の死因であるがん死の減少に役立つものと考えています。

【論文情報】

論文名:

Stomatin-mediated inhibition of the Akt signaling axis suppresses tumor growth

著者名:

Nor Idayu A. Rahman, Akira Sato, Khurelbaatar Tsevelnorov, Akio Shimizu, Masahiro Komeno, Mohammad Khusni Bin Ahmat Amin, Md Rasel Molla, Joanne Ern Chi Soh, Le Kim Chi Nguyen, Akinori Wada, Akihiro Kawauchi, Hisakazu Ogita

雑誌名, 巻号:

Cancer Research (2021年3月23日付電子版)

URL <https://cancerres.aacrjournals.org/>

【研究資金情報】

- ・ 日本学術振興会 科学研究費補助金
- ・ 上原記念生命科学財団 研究推進特別奨励金
- ・ 武田科学振興財団 特定研究助成
- ・ 内藤記念科学振興財団 奨励金・研究助成金
- ・ 先進医薬研究振興財団 研究助成
- ・ 滋賀医科大学 学長裁量経費

【リリース送付先】

滋賀県庁記者クラブ、在阪各新聞科学部

【研究内容の問合せ先】

滋賀医科大学医学部生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）

教授 扇田久和 TEL：077-548-2161

e-mail：hogita@belle.shiga-med.ac.jp

【機関窓口】

滋賀医科大学 総務企画課広報係

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL：077-548-2012 FAX：077-543-8659

e-mail：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp