



2018年1月29日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

c-Myc 高発現型卵巣癌に対する治療標的を世界で初めて発見

－ 卵巣癌の個別化医療実現へ期待 －

【発表のポイント】

- 卵巣癌細胞株を用いて大規模遺伝子抑制スクリーニング^{注1}を行い、c-Myc^{注2}と合成致死^{注3}を示す標的分子として Furin^{注4}を同定した。
- c-Myc と Furin は、協調して卵巣癌の細胞増殖を促進し、その作用機序には Notch1^{注5}が関与していた。
- Furin は c-Myc 高発現型卵巣癌に対し、新しい有望な治療標的となり得る。

【研究概要】

卵巣癌は病状が進行してから発見されることが多いため、悪性腫瘍の中で最も治療後の経過（予後）が悪い癌のひとつです。異なる性質の卵巣癌に対して同じ治療が行われることも予後が悪い理由であると考えられます。そのため、腫瘍の性質にあった個別化医療を実現する必要があります。

東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野の豊島 将文（とよしま まさふみ）講師、八重樫 伸生（やえがし のぶお）教授、同大東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門の北谷 和之（きたたに かずゆき）講師らのグループは、癌遺伝子のひとつとして知られる c-Myc を指標に、c-Myc 高発現型卵巣癌と合成致死を示す治療標的分子として Furin を世界で初めて同定しました。c-Myc 高発現型卵巣癌に対して Furin は新しい有望な治療標的となり、卵巣癌の個別化医療への実現につながると考えられます。

この研究成果は、2018年1月9日の *Oncotarget* 誌に掲載されました。本研究は日本学術振興会の科学研究費助成事業、第一三共 TaNeDS の研究助成金のサポートを受けて実施されました。

【研究内容】

卵巣癌は卵巣に発生した癌で、はじめはほとんど自覚症状がないことから、癌と診断されたときには進行が進んでしまっている場合も少なくありません。

また、卵巣癌はいくつかの型に分類され、それぞれ異なった性質を持っています。

c-Myc は多くの癌で頻繁に発現が増加しており、卵巣癌では 31.5%の割合で c-Myc の遺伝子増幅が観察されます。c-Myc は卵巣癌の治療法を選択するためのバイオマーカーになり得ますが、c-Myc は正常な細胞にも必要なタンパク質であるため、その機能を抑えてしまうと正常細胞も傷害してしまい、c-Myc を直接の治療標的とすることは困難でした。

そこで、豊島将文講師らのグループは合成致死という概念に注目し、c-Myc の発現が高い型の卵巣癌に効果が高い治療標的を探索しました。c-Myc 高発現型と低発現型の卵巣癌細胞株を用いて、6550 遺伝子を標的とした大規模遺伝子抑制スクリーニングを行った結果、c-Myc 高発現型卵巣癌と合成致死を示す標的分子として Furin というタンパク質を同定しました。

Furin は特定のタンパク質（プロタンパク質）を切断する酵素（プロタンパク質転換酵素）で、プロタンパク質を不活性型から活性型へ変化させます。c-Myc 高発現型卵巣癌で Furin の機能を阻害すると細胞増殖が抑制され、また、c-Myc と Furin の発現量がどちらも高いと卵巣癌の細胞増殖がより促進されることも発見しました。さらに、Furin の切断標的である Notch1 というタンパク質が、細胞増殖における c-Myc と Furin の協調的な働きに関係することが示されました（図 1）。

本研究の成果は、卵巣癌の個別化医療の実現につながる可能性があり（図 2）、さらに、卵巣癌の予後の改善に貢献することが期待されます。

本研究は日本学術振興会の科学研究費助成事業、第一三共 TaNeDS の研究助成金のサポートを受けて実施されました。

【用語説明】

- 注1. 大規模遺伝子抑制スクリーニング：短い二本鎖 RNA（siRNA）は特定の遺伝子の RNA を破壊し発現を抑制する。siRNA ライブラリーを用いた siRNA スクリーニングは、遺伝子の機能解析、創薬ターゲット分子の探索などで活用されている。
- 注2. c-Myc：多くの癌で頻繁に発現異常がみられるがん遺伝子の産物で、転写因子として機能する。タンパク合成、転写、細胞周期を促進し、発癌や癌進展に関与する。
- 注3. 合成致死：単独因子の異常では細胞死を示さないが、複数因子の異常が同時に生じることにより細胞死が生じること。
- 注4. Furin：プロタンパク質転換酵素に属するカルシウム依存性セリンプロテアーゼで、塩基性アミノ酸部位でプロタンパク質を切断し、生物学的活性をもつ成熟型へ変化させる。
- 注5. Notch1：Notch シグナルは隣接した細胞間の情報伝達経路であり、細胞分化や腫瘍形成に関与する。Notch1 はサイクリン D や cyclin-dependent kinase (CDK) を誘導することにより細胞増殖を促進する。

c-Myc高発現型卵巣癌

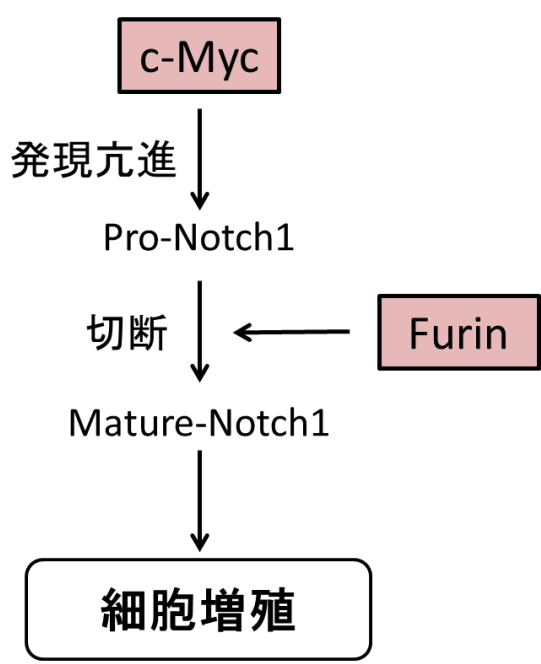


図1 c-MycとFurinが合成致死を示すメカニズム

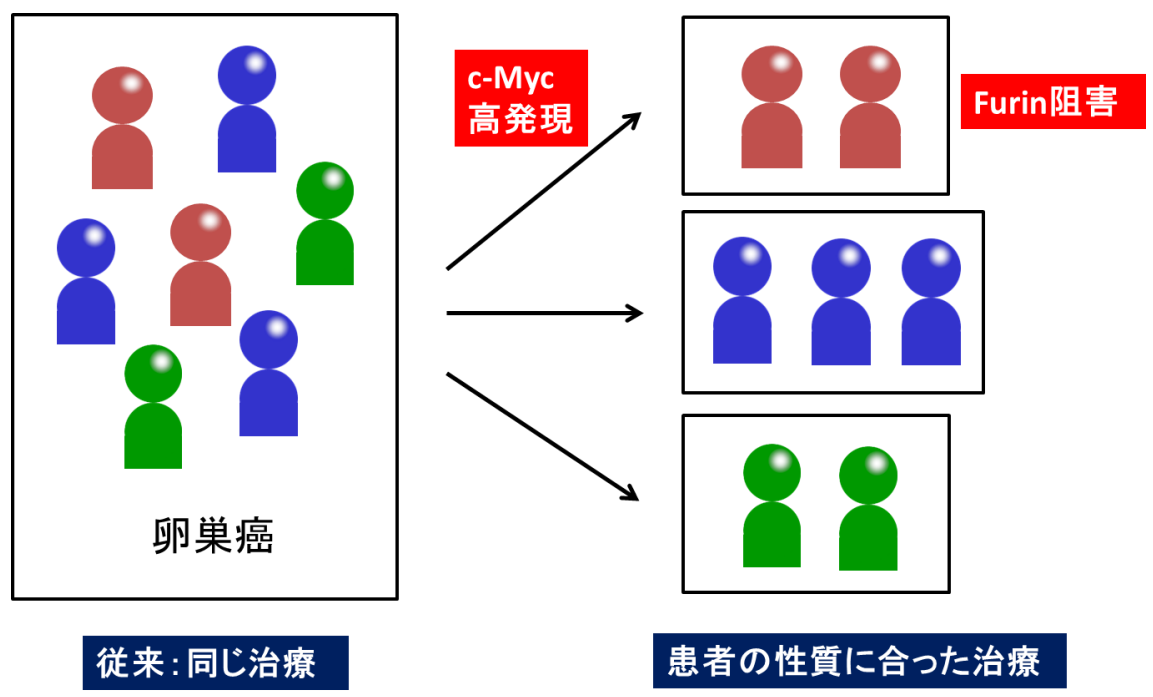


図2 がんの個別化医療

【論文題目】

Title: Novel cooperative pathway of c-Myc and Furin, a pro-protein convertase, in cell proliferation as a therapeutic target in ovarian cancers

Authors : Junko Hasegawa-Minato, Masafumi Toyoshima, Masumi Ishibashi, Xuewei Zhang, Shogo Shigeta, Carla Grandori, Kazuyuki Kitatani and Nobuo Yaegashi

タイトル：プロタンパク質転換酵素 Furin と c-Myc の協調経路は卵巣癌の治療標的となり得る

著者：湊純子、豊島将文、石橋ますみ、張雪薇、重田昌吾、カーラ・グランドーリ、北谷和之、八重樫伸生

掲載誌 : Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 3), pp: 3483-3496

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野

講師 豊島 将文 (とよしま まさふみ)

電話番号 : 022-717-7252

Eメール : m-toyo@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp