

がんの親玉「がん幹細胞」を選択的に死滅させる中分子化合物を発見

—がん幹細胞を標的とする新規抗がん剤シーズ開発に期待—

概要

京都大学大学院薬学研究科 掛谷秀昭 教授、池田拓慧 同特定研究員、順天堂大学大学院医学研究科 井本正哉 教授らの共同研究グループは、大腸がん幹細胞に対する治療薬探索系を独自に構築し、微生物由来中分子化合物レノレマイシンががん幹細胞選択的に殺細胞効果を示すことを発見しました。

「がん幹細胞」は腫瘍中に存在する悪性度の高い画分として知られています。既存の抗がん剤に対して耐性を示すことから、残存したがん幹細胞はがん再発の一因となっており、がん幹細胞に対する治療戦略の確立が急務とされています。本研究では、がん幹細胞を標的とした治療薬候補を取得するため、従来とは異なる独自の化合物スクリーニング※¹系を構築しました。すなわち同一がん細胞株を異なる培地で三次元培養することでがん幹細胞の取得を試みたところ、特徴的なマーカーおよび薬剤耐性を獲得したがん幹細胞を培養することに成功しました。

本手法で培養されたがん幹細胞と通常のがん細胞を用いて、微生物代謝産物ライブラリーからがん幹細胞選択的に殺細胞効果を示す化合物を探索した結果、イオノフォア※²として知られる 3 つの中分子化合物を同定しました。取得した 3 化合物のうちレノレマイシンは、従来発見されていたサリノマイシン※³と比較しても非常に高い選択性と有効性を示しました。また、レノレマイシンが活性酸素種※⁴を発生させることでがん幹細胞を選択的に死滅させていることを明らかにしました。本研究で構築された化合物探索系を用いることで、がん幹細胞を標的とする新たな抗がん剤シーズの取得が期待されます。

本研究成果は、2022 年 10 月 8 日（現地時刻）に国際学術誌「*The Journal of Antibiotics*」のオンライン版に掲載されました。

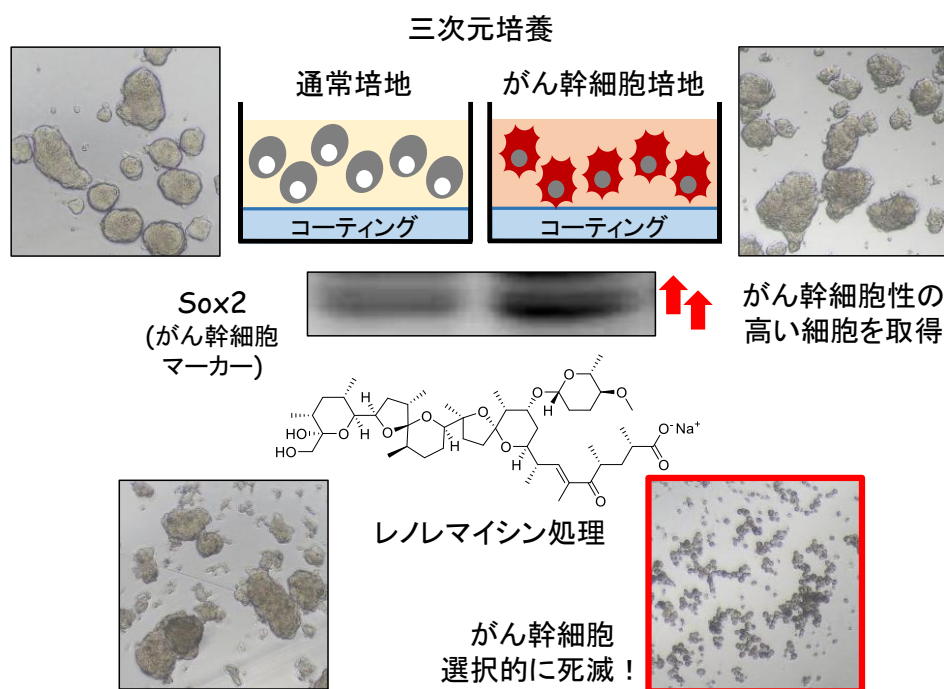


図:レノレマイシンはがん幹細胞選択的に殺細胞効果を示す

1. 背景

抗がん剤を含めたがん治療は高度に発展しているにもかかわらず、再発という問題が依然として立ち塞がります。その一つの要因として「がん幹細胞」の存在が近年重要視されています。がん幹細胞は自己を複製する能力と他の細胞種へと分化する能力を併せ持ち、腫瘍を形成する能力が非常に高い細胞画分として知られています。また既存の抗がん剤に対して耐性を示すことから、残存したがん幹細胞が再び増殖し腫瘍を形成してしまいます。このことからがん幹細胞を標的とする治療は有望な抗がん戦略となり得ますが、いまだに有望な治療薬は開発されていません。そこで本研究では、がん幹細胞を標的とした抗がん剤シーズ開発を目指しました。

2. 研究手法・成果

がん幹細胞を標的とした治療薬候補を取得するため、本研究独自の化合物スクリーニング系を構築しました。これまでの研究例では、腫瘍環境を模倣していると考えられる三次元培養と通常の二次元培養を比較する探索系や、がん幹細胞で活性化している細胞内シグナル伝達^{※5}や特徴的マーカーを標的とする化合物探索が主に行われてきました。本研究グループは、同一がん細胞株を異なる培地で三次元培養することで、がん幹細胞を取得することを試みました。その結果、がん幹細胞の特徴を有する細胞とそうでない細胞とを遺伝子導入せずに三次元培養する手法を確立し、実際にごがん幹細胞マーカー(Sox2, Nanog, Oct4, Bcl9l)の上昇や既存の抗がん剤(カンプトテシン、パクリタキセル)に対する耐性獲得を確認しました(図1)。

この手法で培養されたがん幹細胞と通常のごがん細胞を用いて、がん幹細胞選択的に殺細胞効果を示す微生物代謝産物の探索を実施しました。その結果、イオノフォアとして知られる3つの中分子化合物を同定しました。本研究で取得された化合物のうちレノレマイシンは非常に高い選択性と有効性を示し、従来のスクリーニング系で取得されてきたイオノフォアであるサリノマイシンと比較しても10倍以上の強力な活性を示しました(図2)。

レノレマイシンをがん幹細胞に処理すると、がん幹細胞のマーカー遺伝子とタンパク質が顕著に減少することが分かりました。また、レノレマイシンが活性酸素種の産生を誘導すること、抗酸化剤(α -トコフェロール)の同時処理により殺細胞効果が抑制されることから、レノレマイシンは活性酸素種を発生させることでがん幹細胞を選択的に死滅させていることが示唆されました(図3)。

3. 波及効果、今後の予定

研究グループは同一がん細胞株を用いてがん幹細胞と通常のごがん細胞を培養する手法を新たに確立し、化合物スクリーニングに適用しました。本化合物探索系でがん幹細胞を標的とすることによって、従来報告されてきたサリノマイシンよりも強力な活性を示すレノレマイシンを取得することに成功し、活性酸素種が殺細胞効果の要因であることを突き止めました。

がん幹細胞を選択的に死滅させる薬剤は、既存の抗がん剤と組み合わせることでより少ない副作用でがんを縮退させる可能性を秘めています。本研究で構築された系を用いたさらなる化合物スクリーニングによって、がん幹細胞を標的とする新たな抗がん剤シーズの取得が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院薬学研究科、順天堂大学大学院医学研究科との共同研究であり、文部科学省新学術領域研究(研究領域提案型)「化学コミュニケーションのフロンティア」(17H06401)の支援のもとに行なわれました。

<用語解説>

※1 **スクリーニング**：多くの化合物の中から目的の活性を有する化合物を探索・同定すること。

※2 **イオノフォア**：生体膜に対して特定のイオンの透過性を向上させる働きを有する化合物群の総称。

※3 **サリノマイシン**：2009 年にがん幹細胞を標的とする薬剤として発見された化合物であり、現在も多くの研究が進められているが、臨床には至っていない。

※4 **活性酸素種**：ミトコンドリアなど生体内で産生される反応性の高い酸素由来分子であり、様々な生体高分子と反応性を持つ。

※5 **細胞内シグナル伝達**：細胞の増殖などを司る複数のタンパク質による相互作用の経路。

研究者のコメント

今回、がん幹細胞を強力に死滅させる抗がん剤シーズとしてイオノフォアに分類される微生物由来中分子化合物レノレマイシンを再発見しました。微生物抽出液ライブラリーや合成化合物ライブラリーを用いたスクリーニング研究を継続することで、がん幹細胞を標的とした新しい抗がん剤シーズの開発や分子標的の同定を行いたいと考えています。(池田拓慧、掛谷秀昭)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Identification of polyether ionophore lenoremycin through a new screening strategy for targeting cancer stem cells (がん幹細胞を標的としたスクリーニング系の構築とレノレマイシンの同定・作用機序)

著 者：Hiroaki Ikeda, Misato Kawami, Masaya Imoto, Hideaki Kakeya

掲 載 誌：The Journal of Antibiotics DOI: <https://doi.org/10.1038/s41429-022-00571-1>

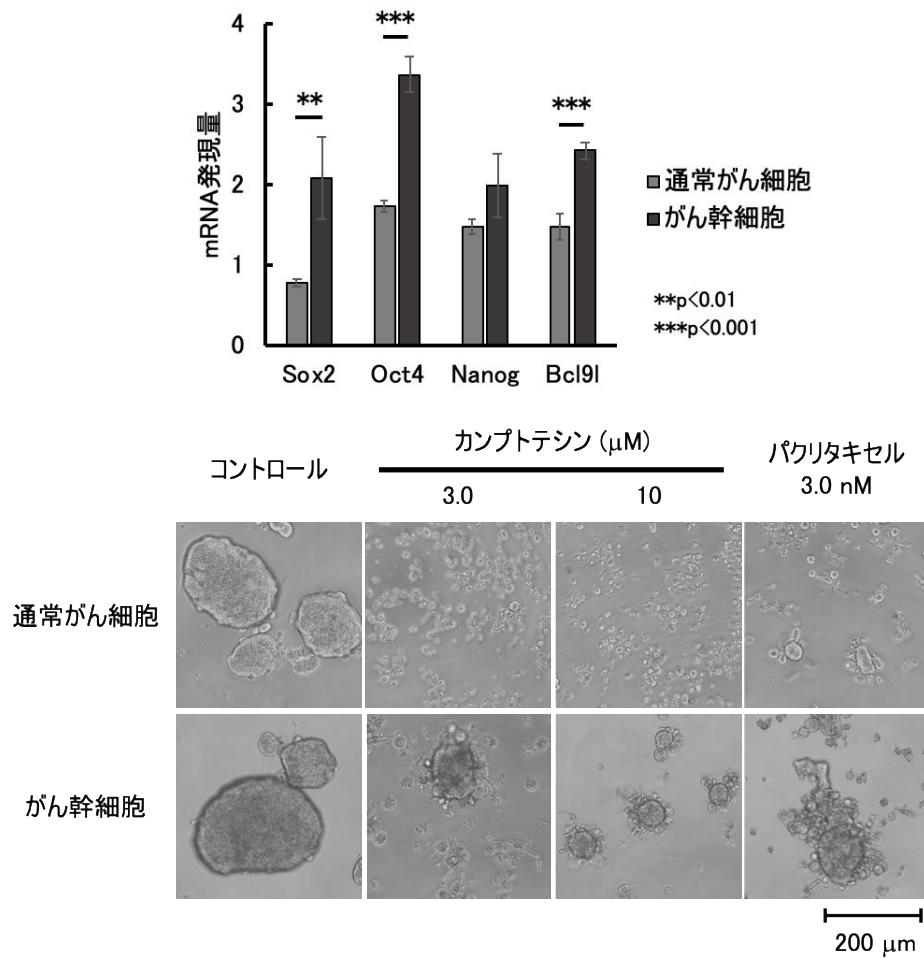


図 1：取得したがん幹細胞は、がん幹細胞マーカー（Sox2, Oct4, Nanog, Bcl9l）の発現上昇と抗がん剤（カンプトテシン、パクリタキセル）耐性を示す。

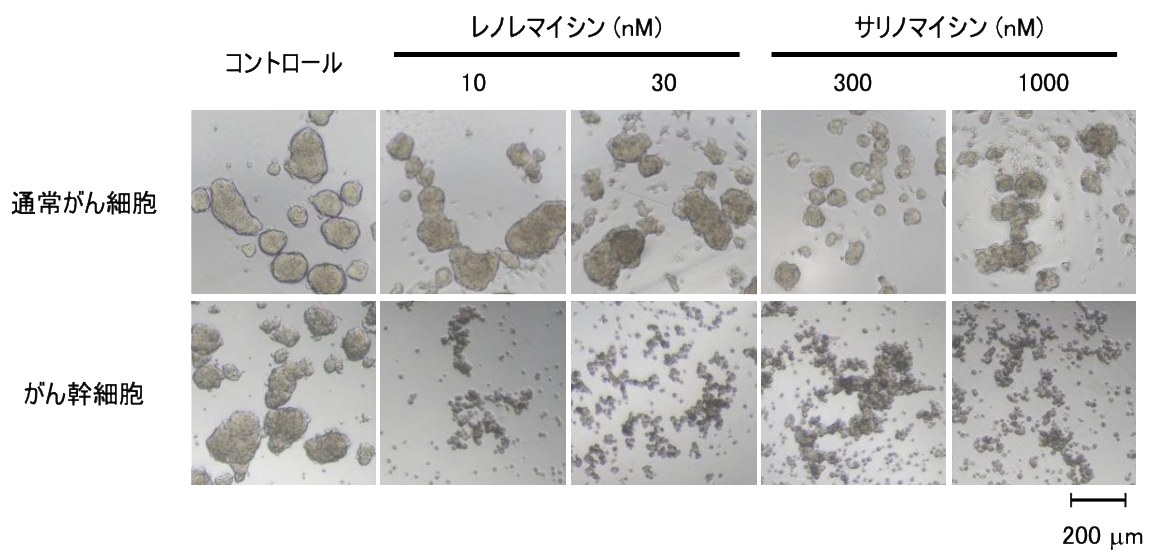


図 2：レノレマイシンは、がん幹細胞選択的に強力な殺細胞効果を示し、その効果はサリノマイシンより顕著である。

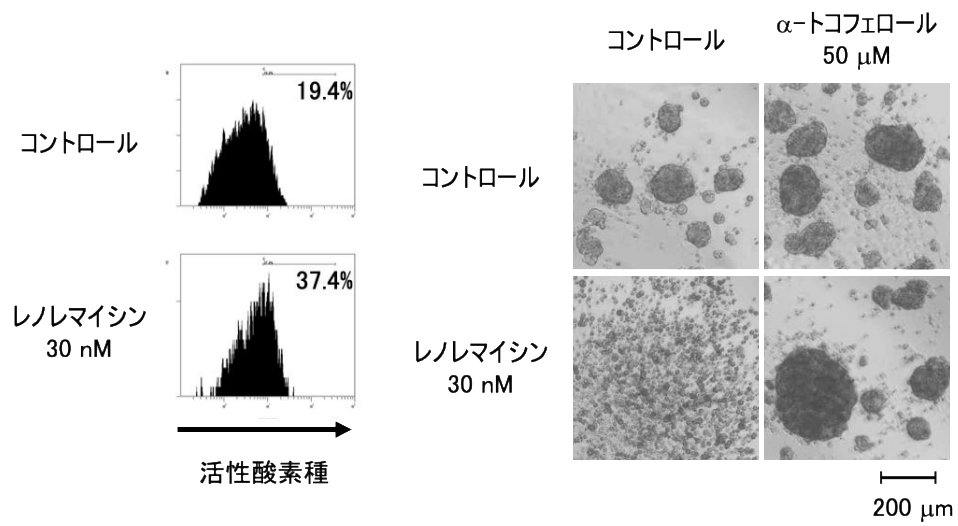


図 3：レノレマイシンは、活性酸素種を発生させることでがん幹細胞を死滅させ、その効果は抗酸化剤（ α -トコフェロール）で抑制される。