

生化学講座
講師 山田 幸司



慈恵発創薬の成功事例を目指して ～肝がんにおける新しいタンパク質分泌様式の発見～

はじめに

近年、分子標的薬をはじめ、がん免疫療法、遺伝子治療法、再生医療など従来の概念とは異なる治療法が次々に開発され、医療は目覚ましい進歩を見せている。私は現在、基礎と臨床を創薬によって結ぶ橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)に挑戦している。特徴としては、基礎生物学からアプローチして新しい現象を発見する。次にその現象に関わる疾患を特定し、その臨床上の課題に対して創薬で解決するというものだ。本稿では、現在手掛けている研究について紹介したいと思う。

がんにおける新しいタンパク質分泌現象の発見

私の研究テーマは「タンパク質局在の多様性」であり、従来は細胞内(細胞質や核など)だけに移動制限されているはずの細胞内タンパク質が細胞外に存在する現象に着目して研究を進めている。今回はその成果として、プロテインキナーゼCデルタ(PKC δ)という細胞内リン酸化酵素が生きた肝臓がん(肝がん)細胞から自発的に分泌されていることを発見した(文献1, 図1)。このPKC δ の分泌現象は、正常の肝細胞では見られず、肝がん細胞だけという特徴を持つ。

腫瘍組織の外液成分中における細胞内タンパク質の検出は、一般的に腫瘍組織内で起きるストレス等による壊死性の細胞膜破壊が原因と考えられてきた。一方で我々は、マウス腫瘍モデルにおいて生きた腫瘍細胞がPKC δ を

分泌している可視的な証拠を得ることに成功した。つまり、これまでの概念は刷新され、細胞内タンパク質の分泌が腫瘍組織内で起きていることがわかった。さらに細胞外のPKC δ が肝がん細胞の表面に結合して、増殖や腫瘍形成能を促進させる作用を持つことも突き止めた(図1)。これらの成果を通して、この新しい分泌系が肝がんを理解する上で重要な機構に相当すると確信しており、今後、基礎、臨床の側面から様々な解析が国内外で行われるものと推測している。

PKC δ 分泌は肝がん創薬の標的になる

我々は本院消化器・肝臓内科と共同研究体制を築き、患者血清を用いて血中PKC δ を測定した。その結果、健康者や慢性肝炎・肝硬変患者に比べて、肝がん患者では血中PKC δ が有意に高い数値を示すことがわかった(文

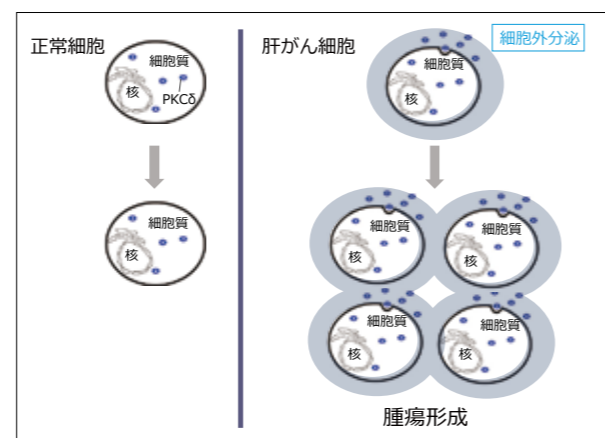


図1: 肝がん細胞はPKC δ を分泌することで腫瘍形成を促進している



献1, 図2)。加えて既存の肝がんマーカー(AFPやPIVKA-II)でがん陰性と判定された肝がん症例においても血中PKC δ 値は有意に高いことがわかった。これらの結果から我々は、血中PKC δ が肝がんの診断精度を現在の水準より向上させるバイオマーカーになるのではないかと推察している。現在までに、日本医療研究開発機構(AMED)橋渡し研究慶応拠点シーズ支援を受けるとともに、製薬系企業と産学連携をとりながら血中PKC δ を測定する体外診断用医薬品(検査キット)の共同開発を進めており、早期実用化を目指している。

またPKC δ のモノクローナル抗体を肝がん細胞に処理すると、細胞増殖能が阻害された。加えてPKC δ 抗体を担がんモデルマウスに投与することで、腫瘍の大きさがコントロール群と比べて有意に縮退した。これらの結果から、細胞外のPKC δ が抗体療法の標的候補になることが判明した。こちらに関しても現在、製薬系企業と連携して抗体医薬品シーズの開発を進めている。今後は非臨床POC取得を目指して慎重かつスピード感を持って研究開発に取り組んでいく。

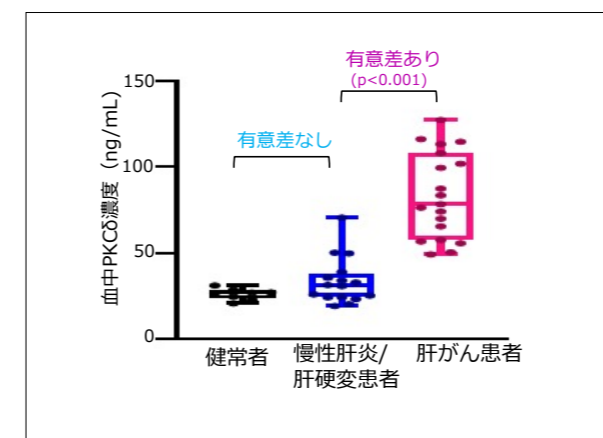


図2: 血中PKC δ 濃度は肝がん患者で高値を示す(文献1より)

肝がんは未だに難治性の疾患であり、新しい診断法や治療法の開発が喫緊の課題となっている。我々はこれからも慈恵人の一員として、患者や肝がん医療向上のための診断薬・治療薬開発を推し進め、一日でも早く研究成果を医療現場に届けたいと思っている。

最後に... 研究マインドを育み創薬の未来を築く

私の研究はその中核となる基礎研究を学部学生と行っている。ゆえに学生の成長が研究の質に大きく影響することになる。私はこれまでに4人の学部学生とともに基礎研究を進めてきたが、そこで指導しているのは『新しいことをしよう』というスローガンである。「普通のことは他の人に任せて、我々にしかできないことをやろう」。人と違うことをやると、前例がないので何をやっていいかわからないし、失敗する確率も高い。それゆえ皆やりたがらないのである。しかし誰かが人と違うことにチャレンジしなければ、医療も科学も進歩しないではないか。誰もやったことのないことに挑戦することは、とてもエキサイティングであり、時に思いもよらない発見につながる。権威や時流に合わせて点数稼ぎをする優等生ではなく、失敗や批判を恐れず勇気を持って実行する「先駆者」であるべきである。私はこれからも高い研究マインドを持つ学部学生や数多くの慈恵内外の共同研究者と一致団結して「慈恵発創薬」の成功を目指していく。

参考文献

- 1) Yamada K, Oikawa T, Kizawa R, Motohashi S, Yoshida S, Kumamoto T, Saeki C, Nakagawa C, Shimoyama Y, Aoki K, Tachibana T, Saruta M, Ono M, Yoshida K. Unconventional secretion of PKC δ exerts tumorigenic function via stimulation of ERK1/2 signaling in liver cancer. Cancer Research. 81: 414-425, 2021