

2021年7月14日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

グリチルリチン誘導体が膜タンパク質 PGRMC1 の機能を阻害し 腫瘍の増殖を抑制する

慶應義塾大学医学部医化学教室の加部泰明准教授、小池一康（大学院医学研究科博士課程2年）、および末松誠教授らの研究グループは、多くの漢方薬に含まれる甘草の主成分グリチルリチン（GL）およびその誘導体がヘム結合性膜タンパク質 PGRMC1 に結合し、抗がん剤の効果を強力に高めることを発見しました。

同グループはこれまでに PGRMC1 がさまざまな固形がんを高発現しており、がん細胞の増殖や薬剤耐性獲得に極めて重要な役割を果たしていることを報告してきました。PGRMC1 は、がん治療の標的タンパク質として注目されていますが、PGRMC1 の機能を阻害するような物質は未発見でした。本研究では、GL が PGRMC1 に結合する分子構造を解明しました。また GL が、上皮成長因子 EGF シグナルの活性化を抑制するとともに Low density lipoprotein (LDL) コレステロールの細胞核内への取り込みを抑制することを示しました。それだけでなく、マウスがん移植モデルにおいてもがん細胞増殖を抑えることも明らかにしました。さらに、GL の誘導体であるグルコグリチルリチンは、より強力に PGRMC1 の機能を阻害してがん細胞の増殖を抑えることを発見しました。

これらの成果より GL 誘導体が、がん細胞に多く存在する PGRMC1 の機能を制御して抗がん剤の効果を顕著に高めることを示しており、新規のがん治療薬として応用されることが期待されます。

本研究成果は、2021年6月30日（英国時間）に科学誌『Cancers』のオンライン速報版で公開されました。

1. 研究の背景

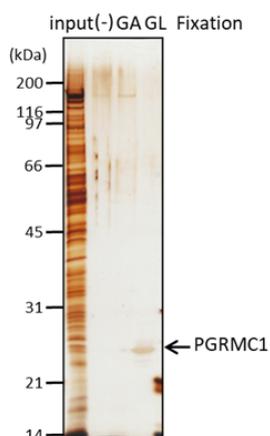
PGRMC1 (progesterone receptor membrane associated component 1) は、多種のがん細胞に高発現しており、がん細胞の生存や増殖に重要な働きをしていると考えられています。2016年に本研究グループは、PGRMC1 タンパク質の構造解析（注1）に成功し、ヘム（注2）と結合して特異な2量体構造（ヘムスタッキング構造）を形成していることを明らかにしました。さらに、がん増殖に関わる EGF 受容体（注3）や、抗がん剤の分解に関わる酵素であるシトクローム P450（注4）に結合し、がん細胞の増殖や抗がん剤耐性に関わることを解明しました（参考文献1）。PGRMC1 はがん細胞の悪性化に重要な役割を果たすことから、新しいがん治療標的として考えられていましたが、PGRMC1 の機能を抑制する薬剤は見つかっていませんでした。

本研究では、アフィニティナノビーズ（注5）の技術を用いて、多くの漢方薬に含まれる甘草の主成分であるグリチルリチン（GL）が、PGRMC1 に結合することを発見し、PGRMC1 の機能を抑えることで、PGRMC1 を介したがん細胞の増殖や抗がん剤耐性に対して効果を示すことを解明しました。

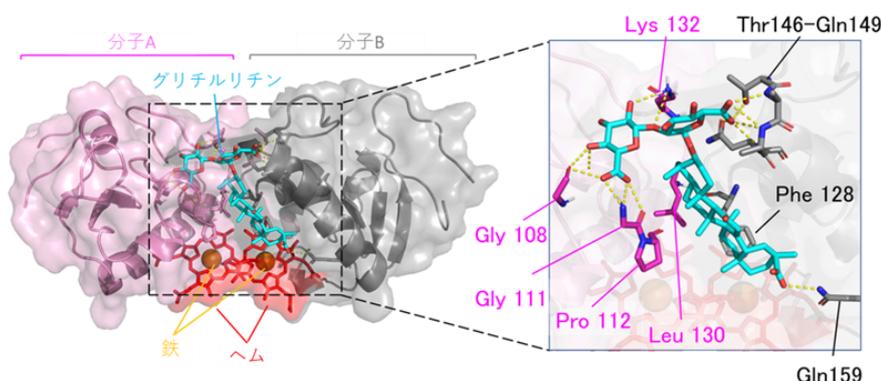
2. 研究の内容

本研究グループは、アフィニティナノビーズ技術を用いて、GL が PGRMC1 に特異的に結合する事を発見しました (図 1A、不活性薬剤 GA と比較して活性型の GL 選択的に PGRMC1 が結合)。核磁気共鳴法 (NMR、注 6) による薬剤結合構造の解析から、GL が PGRMC1 のヘム 2 量体化によって生じたポケット構造に選択的に結合することが分かりました (図 1B)。さらに、甘草から抽出された GL 誘導体のグルコグリチルリチン (GlucogL) は GL よりも非常に高い親和性を示して PGRMC1 と結合することを見出しました。GL 誘導体は PGRMC1 と結合することにより、PGRMC1 とがん増殖に必要な EGF 受容体 (EGFR) との会合を阻害して、EGFR のシグナルの活性化 (p : リン酸化) を抑えることが分かりました (図 1C)。また、GL 誘導体は PGRMC1 と悪玉コレステロールとして知られる LDL コレステロールの取り込みに関わる LDL 受容体 (LDLR) との会合も阻害し、LDL の細胞取り込みも抑制しました (図 1D)。これらの結果から、GL 誘導体は PGRMC1 の機能を阻害してがん細胞の増殖シグナルや栄養素の取り込みを抑制することにより、GL に比べ高い効果を発揮することが示唆されました。

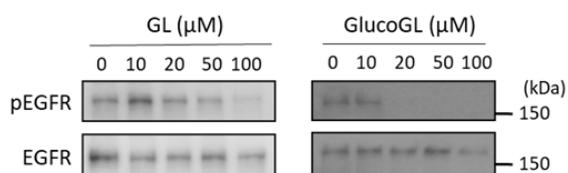
A. GL結合タンパク質の精製



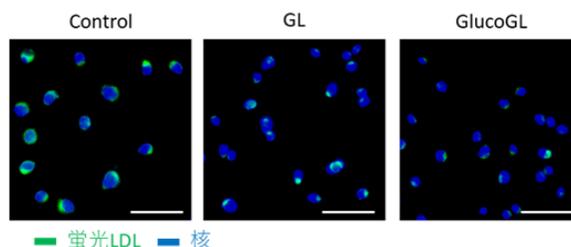
B. 2量体PGRMC1にGLが結合した際の構造



C. EGFシグナルに対するGL誘導体の効果



D. LDLコレステロールの取り込みに対するGL誘導体の効果

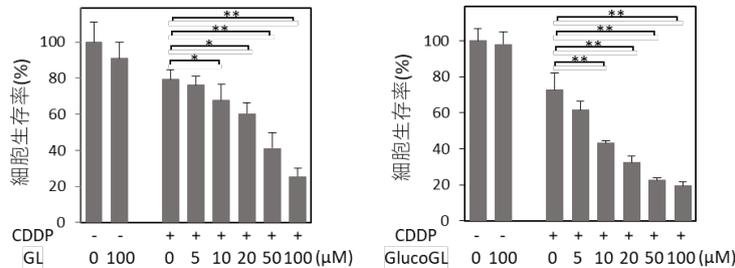


【図 1】 GL と PGRMC1 の結合および、GL 誘導体による PGRMC1 の機能阻害

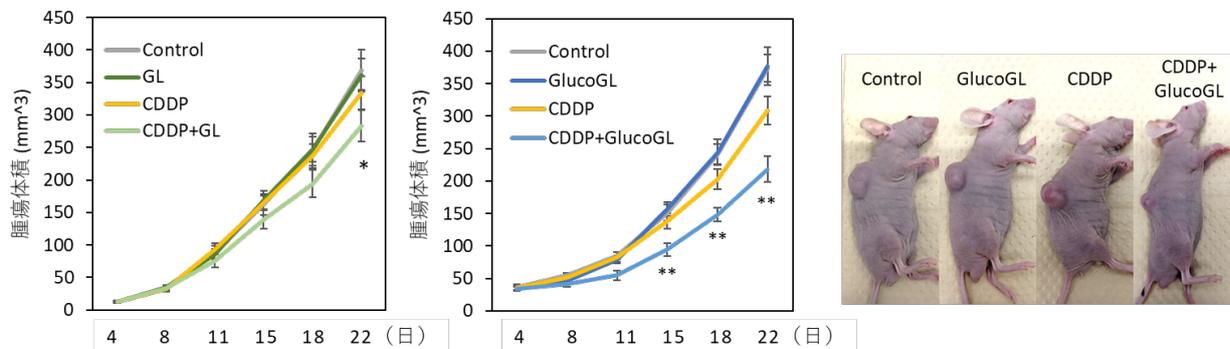
- A. GL 結合タンパク質のスクリーニング。GL に PGRMC1 が特異的に結合する。
- B. 2 量体化 PGRMC1 の GL 結合構造。GL は PGRMC1 のヘム 2 量体化によって生じたポケット構造に選択的に結合する。
- C. EGF シグナルに対する GL 誘導体の効果。GL および GlucoGL を投与することでリン酸化 EGFR (pEGFR) が減少する。
- D. LDL コレステロール取り込みに対する GL 誘導体の効果。GL および GlucoGL を投与することにより蛍光標識 LDL のがん細胞への取り込みが抑制される。

さらに、GL 誘導体による抗がん効果を検証した結果、ヒト大腸がん細胞（HCT116 細胞）において抗がん剤のシスプラチン（CDDP）と GL 誘導体を併用すると、CDDP のみ投与時と比較して顕著に細胞生存率が低下して抗がん剤に対する感受性が増加していることが分かりました（図 2A）。また、免疫不全ヌードマウスを用いた HCT116 細胞の異種皮下移植モデルにおいて、CDDP と GL 誘導体を投与すると、CDDP 単剤や GL 誘導体単剤ではコントロール群と腫瘍の成長に大きな変化はありませんが、CDDP と GL 誘導体を併用すると明らかに腫瘍増殖が抑制されることが観察されました（図 2B）。

A. がん細胞に対する抗がん剤と GL 誘導体の感受性



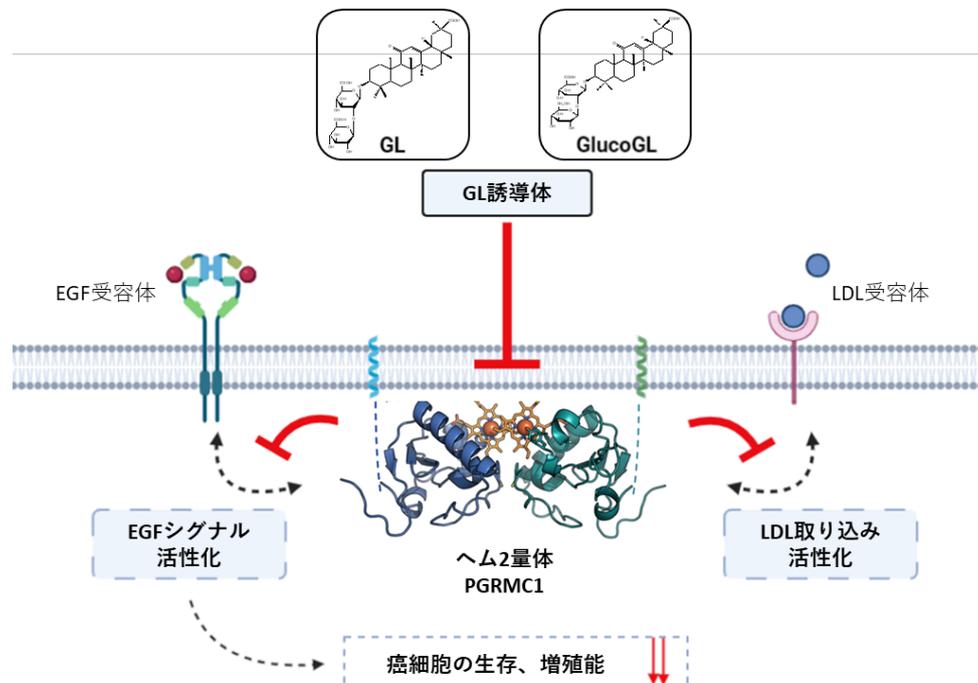
B. がん細胞のヌードマウス皮下移植



【図 2】 がん細胞に対する抗がん剤と GL 誘導体の効果

- A. がん培養細胞に対する抗がん剤と GL 誘導体の感受性。CDDP のみでは効果は限定的だが、GL（左）または GlucoGL（右）を併用すると抗がん効果が増大し細胞生存率は低下する。
- B. がん細胞のヌードマウス皮下移植。CDDP や GL 誘導体のみでは腫瘍体積に変化ないが、GL（左）、GlucoGL（右）を併用すると腫瘍体積の増加を抑える。写真はマウスのわき腹に移植されたがん細胞を示し、CDDP と GlucoGL 投与した群では腫瘍体積が小さい。

以上の結果から、GL 誘導体は PGRMC1 に結合することにより、PGRMC1 と結合する EGF 受容体および LDL 受容体の機能を阻害し、がん細胞の増殖や LDL コレステロールの取り込み量を抑制することで抗がん剤の作用を増強していることが明らかになりました（図 3）。



【図 3】 がん細胞における PGRMC1 を介した GL 誘導体の抗がん作用のモデル図

GL 誘導体はへム 2 量体 PGRMC1 に結合し、EGF シグナルと LDL 取り込み抑制効果を発揮することにより抗がん作用を示す。

3. 研究の意義・今後の展開

日本における死因として最も多いのは悪性新生物であり、がん治療技術のさらなる発展は必要不可欠です。本研究成果は、PGRMC1 が多種のがん細胞において重要な役割を果たしていますが、GL 誘導体が PGRMC1 を介して強い抗腫瘍効果を有することを明らかにしました。抗がん剤と GL 誘導体の併用療法は、新たながん治療戦略の構築に発展することが期待されます。

4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域「代謝システム制御分子の系統的探索による治療戦略創出と創薬展開」、国立研究開発法人科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業「2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」研究開発プログラム「生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦」、国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 総括実施型研究（ERATO）「末松ガスバイオロジープロジェクト」および JSPS 科研費 JP18K06921 の支援により行われました。なお、末松教授は、本研究に関する研究開発費を AMED から受給していません。

5. 論文

英文タイトル：Glycyrrhizin derivatives suppress cancer chemoresistance by inhibiting Progesterone Receptor Membrane Component 1

タイトル和訳：グリチルリチン誘導体は PGRMC1 を阻害してがんの薬剤感受性を制御する

著者名：加部泰明、小池一康、山本達也、平井美和、金井彩香、古旗了伍、津川仁、原田英里砂、菅瀬謙治、吉川展司、林宏明、野田勝紀、内山進、山崎広貴、田中廣壽、小林拓也、半田宏、末松誠

【用語解説】

- (注 1) 構造解析 : 目的タンパク質の結晶を用いた X 線解析によりタンパク質の高次構造を解析した。
- (注 2) ヘム : 2 価の鉄原子とポルフィリンから成る錯体であり、ヘモグロビンなどの酸素運搬や酸化還元酵素の補因子として働く。
- (注 3) EGF 受容体 : 細胞の増殖を促進する上皮成長因子 (EGF) の受容体であり、いくつかのがん細胞ではこの機能が亢進して悪性度が増強することが知られる。
- (注 4) シトクローム P450 酵素 : 薬物代謝、解毒に関与する酸化酵素ファミリーで抗がん剤の不活性化にも関わることが知られる。
- (注 5) アフィニティナノビーズ : 目的の分子をナノビーズに固定化し、結合する標的タンパク質の同定および解析を行う技術。
- (注 6) 核磁気共鳴法 NMR : 強力な磁場を用いて、物質を構成している原子の特定および原子の結合様式を解析する技術。

【参考文献】

1. タイトル : Haem-dependent dimerization of PGRMC1/Sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance
掲載誌 : Nature Communications (2016 年)
DOI : 10.1038/ncomms11030

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 医化学教室

准教授 加部 泰明 (かべ やすあき)

TEL : 03-5363-3753 FAX : 03-5363-3466 E-mail : ykabe@z3.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学 信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。