



2015年6月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脂質異常症治療薬スタチンが卵巣癌に奏効 - 卵巣癌に対する抑制薬として期待 -

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室の小林佑介特任助教と米国 Johns Hopkins 大学医学部病理学教室の Tian-Li Wang 准教授、Ie-Ming Shih 教授らの研究グループは、脂質異常症（注1）の治療薬として使用されているスタチン製剤が卵巣癌の発生や進行を抑制する効果があることを動物実験で明らかにしました。

卵巣癌の罹患数は日本も含めて全世界的に増加傾向にあります。発見時には進行していることが多いため予後は厳しく、卵巣癌の発生や進行を抑える薬が望まれていました。今回本研究グループは、卵巣癌が自然に発生するマウスや、ヒトの卵巣癌細胞を移植したマウスを作成し、スタチン製剤を経口投与することで卵巣癌の発生や進行が抑制されることを解明しました。本研究成果によって、世界中で汎用されているスタチン製剤が将来的には卵巣癌の抑制薬として用いられる可能性があります。

本研究成果は、2015年6月24日（米国東部時間）に米国科学雑誌「Clinical Cancer Research」オンライン版で公開されました。

1. 研究の背景

卵巣は子宮の両側に一つずつある女性臓器で、卵子を成熟させ排卵させるとともに女性ホルモンを分泌する働きがあります。一方で腫瘍が形成されることもあり、悪性のものを卵巣癌と分類しています。卵巣癌は早期の段階では無症状のことが多く受診が遅れやすいため、発見時には転移など進行していることが多いのが問題となります。卵巣癌の5年生存率は進行期では30%を下回っており、厳しい予後を改善するべく新たな治療薬の開発が続いていますが、目覚ましい進展は見られていません。また、早期発見のための有効な方法もなく、発生を抑える方法や薬剤が望まれていました。

スタチン製剤はコレステロールの合成を阻害するため、脂質異常症の治療薬として世界中で広く内服されてきました。さらに近年、スタチン製剤が癌の発生を抑える可能性について注目されてきていますが、卵巣癌においてはその効果は証明されていませんでした。

2. 研究の概要と成果

本研究では、まず mogp-TAg トランスジェニックマウス（注2）という卵巣癌が自然に発生するマウスにスタチン製剤を投与し、その効果を検証しました。このマウスは通常、生後5週より卵巣癌の早期病変が出現し、徐々に癌が進行しますが、スタチン製剤を連日経口投与されたマウスでは、その発生や進展が抑えられることが分かりました。また、ヒトの卵巣癌細胞を移植したマウスの腹腔内にスタチン製剤を投与した場合も同様に、腫瘍の発生や進行が抑えられることが確認されました（図1）。投与されたマウスにおいて腎機能や肝機能への有害事象は認められず、投与の安全性も示されました。

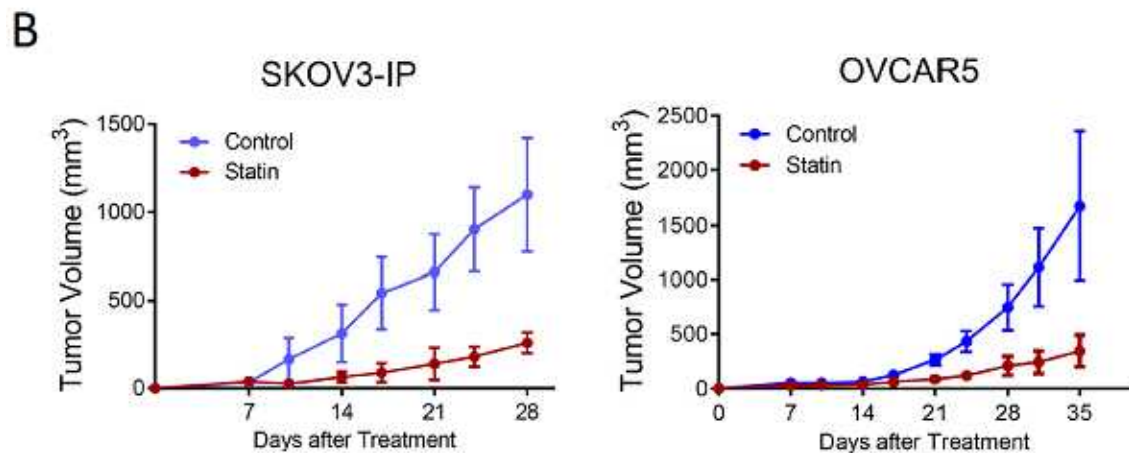
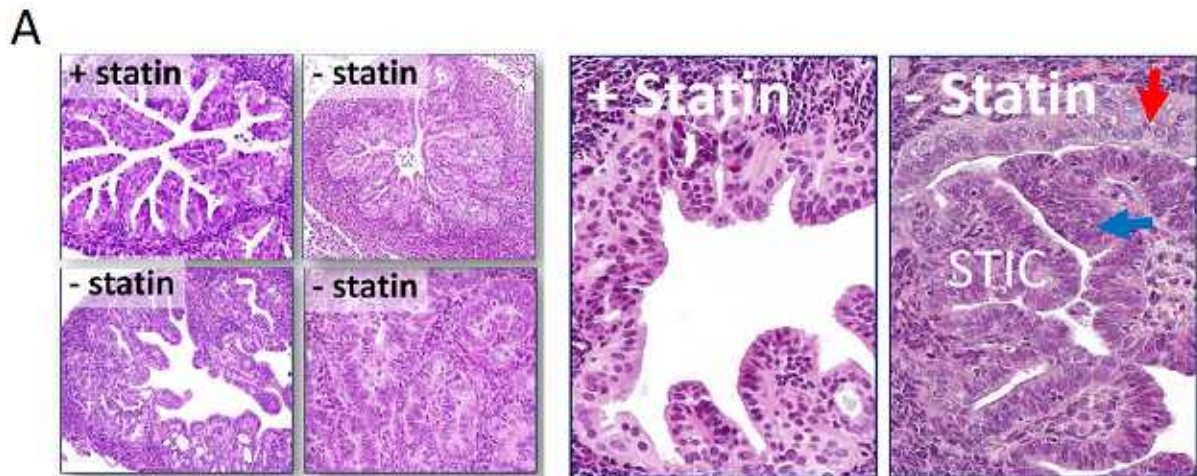


図1 スタチン製剤の投与によりマウスでの卵巣癌の発生、進行は抑制される。

A: 生後3週から8週までスタチンを連日投与された mogp-TAg マウスの卵管組織。

スタチン製剤を投与しないマウスでは青矢印で示したような漿液性卵管上皮内癌(STIC)を認めるが、スタチン製剤を投与したマウスでは明らかな病変を認めない。

B: ヒト卵巣癌細胞(左; SKOV3-IP、右; OVCAR5)を移植したマウスで形成された腫瘍の大きさの比較。青線で示されたスタチン製剤を投与しないマウスと比較して、赤線で示されたスタチン製剤を投与したマウスでは腫瘍の進行が抑制されている。

さらにヒトの卵巣癌細胞にスタチン製剤を添加して培養すると、その増殖が抑制されるとともに、その細胞が膨化したり細胞内に空胞が形成されることから、アポトーシスやオートファジーというプログラム細胞死(注3)の関与が示唆されました。実際にアポトーシスやオートファジーに関連するタンパクの発現はスタチン製剤投与により細胞レベルでも腫瘍レベルでも高くなっており、その関連性が示されました。また、スタチン製剤はコレステロールを合成するメバロン酸合成経路(図2)の上流でヒドロキシメチルグルタリル補酵素A還元酵素(注4)を阻害しますが、同合成経路の下流から枝分かれする経路に關与するファルネシル転移酵素(注5)やゲラニルゲラニル転移酵素(注6)を阻害することで細胞増殖への明らかな抑制効果が見られたため、これらの経路が卵巣癌細胞の増殖に關与していることも分かりました。

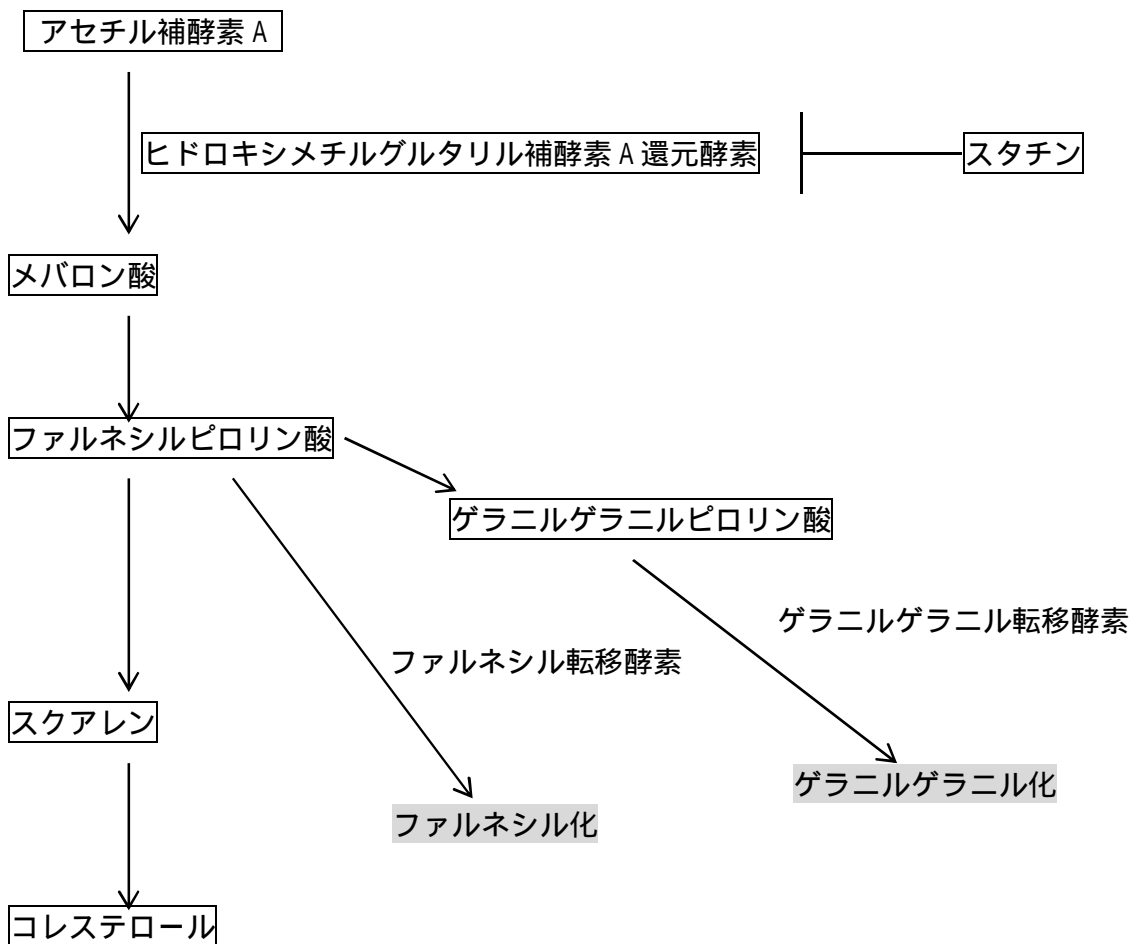


図2 メバロン酸合成経路

3. 研究の意義・今後の展開

本研究で、スタチン製剤が動物レベルでは副作用を認めることなく卵巣癌の発生や進行を抑制することが分かりました。また、その効果はアポトーシスやオートファジーといったプログラム細胞死が関与しており、メバロン酸合成経路の下流から枝分かれする部位が作用経路であることも示唆されました。今後は本研究の結果をもとに、至適用量やその適応を十分に考慮した上で、ヒトの卵巣癌の発生や進行を実際に抑制しうるか検討が行われることを期待します。

4. 特記事項

本研究は、主に以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

文部科学省・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 橋渡し研究加速ネットワークプログラム「革新的医療実現のための非臨床・臨床一体型の橋渡し研究拠点」

独立行政法人日本学術振興会 組織的な若手研究者等海外派遣プログラム

「癌領域における基礎から臨床への翻訳能と国際競争力を有する次世代リーダーの育成」

公益社団法人日本婦人科腫瘍学会 公募研究助成

公益財団法人上原記念生命科学財団 海外留学助成リサーチフェロースhip

公益財団法人神澤医学研究振興財団 研究助成

公益財団法人小林がん学術振興会 研究助成

5. 論文について

タイトル (和訳): “ Mevalonate Pathway Antagonist Inhibits Proliferation of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma and Ovarian Carcinoma in Mouse Models ”

(メバロン酸合成経路阻害剤はマウスモデルにおいて漿液性卵管上皮内癌および卵巣癌の増殖を抑制する)

著者名: 小林佑介、鹿島大靖、Ren-Chin Wu、Jin-Gyoung Jung、Jen-Chun Kuan、Jinghua Gu、Jianhua Xuan、Lori Sokoll、Kala Visvanathan、Ie-Ming Shih、Tian-Li Wang

掲載誌: 「Clinical Cancer Research」オンライン版

【用語解説】

(注1) 脂質異常症

血液に含まれるコレステロールや中性脂肪といった脂質が、過剰ないし不足している状態を指す。治療としては食事療法や運動療法で生活習慣の改善を図るほか、スタチン製剤などの薬物療法がある。

(注2) トランスジェニックマウス

遺伝子工学を用いて人為的に個体の遺伝情報を変化させた遺伝子改変動物の一つであり、外部から特定遺伝子を導入することでその遺伝子の生体内での機能を調べることができる。

(注3) プログラム細胞死

複数の細胞で体が構成されている多細胞生物において、生体に不要な細胞や有害な細胞を計画的に細胞死に誘導するメカニズムで、多くの癌ではこの仕組みが機能せず癌細胞が無限に増殖する。細胞死を起こした時の細胞形態の違いからいくつかのタイプに分類されている。アポトーシスは細胞が丸くなり細胞内の核が凝縮することで分解され、オートファジーは小空胞が形成され液胞内部の分解酵素により分解される。

(注4) ヒドロキシメチルグルタリル補酵素 A 還元酵素

コレステロールを合成するメバロン酸合成経路の反応速度に影響する酵素の一つであり、スタチン製剤はこの酵素を阻害することでコレステロールの合成を抑制する。

(注5) ファルネシル転移酵素

メバロン酸合成経路の中間過程で、細胞の様々な機能の維持を目的にタンパク質を化学的に変化させてその活性や反応性を変える化学修飾の一つであるファルネシル化に関わる。

(注6) ゲラニルゲラニル転移酵素

メバロン酸合成経路の中間過程で、細胞の様々な機能の維持を目的にタンパク質を化学的に変化させてその活性や反応性を変える化学修飾の一つであるゲラニルゲラニル化に関わる。

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させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
小林 佑介(こばやし ゆうすけ) 特任助教
TEL:03-5363-3819 FAX 03-3353-0249
E-mail: kobax@a2.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: 吉岡、三船
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>