

2017年4月13日

報道関係各位

マスト細胞腫の無限増殖に対するM-COPAの阻害効果
～イマチニブ耐性Kitのシグナリングプラットフォームへの輸送阻害～

東京理科大学

研究の要旨

東京理科大学理学部応用化学科 椎名勇教授と生命医科学研究所 安部良教授、小幡裕希講師は、新規ゴルジ体機能阻害剤 M-COPA (2-メチルコプロフィリンアミド [AMF-26]) が予後不良であるイマチニブ耐性 Kit マスト細胞腫に対しアポトーシス (細胞死) を誘導することを解明しました。

M-COPA 及びその誘導体は現在、難治性胃がん (MET 陽性胃がん) の治療薬として、研究開発が産学連携で行われていますが、本研究成果により M-COPA 及びその誘導体が難治性血液がんに対しても治療薬候補となることが示されました。

・本研究成果は PLOS ONE 誌に 4 月 12 日付けで掲載されました。

【研究の背景】

イマチニブ (商品名: グリベック (ノバルティスファーマ)) は、チロシンキナーゼ阻害剤で、慢性骨髄性白血病と消化管間質腫瘍 (GIST) に適用される分子標的薬です。イマチニブの登場により、慢性骨髄性白血病治療は一変しました。イマチニブの GIST での標的は、「Kit チロシンキナーゼ」という細胞増殖シグナルの受容体膜タンパク質です。イマチニブが細胞増殖シグナルを遮断することにより、がん細胞の増殖を抑制します。しかし、イマチニブに耐性化したがん細胞では、「Kit チロシンキナーゼ」が新たな変異が生じていることが知られています (図 1 下段から中段への変異)。

マスト細胞腫 (肥満細胞腫) は、イマチニブ耐性の Kit チロシンキナーゼの変異を最初からもつケースが多く (図 1 中段)、そのような場合イマチニブによる治療効果は期待できません。そこで、椎名勇教授らが研究開発中の抗がん剤であるゴルジ体阻害剤 M-COPA の、イマチニブ耐性 Kit マスト細胞腫への適用性を調査・研究しました。

Kit の構造模式図 ~ 野生型と変異型 ~

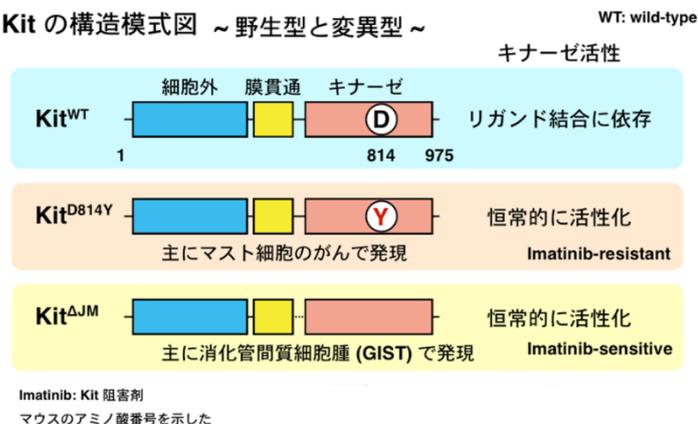


図 1

【研究成果の概要】

これまで安部良教授、小幡裕希講師らは、マスト白血病細胞では変異型「Kit チロシンキナーゼ」が本来の細胞膜ではなく、エンドリソソームという細胞内小器官に蓄積し、シグナルを発信することを明らかにしてしていました (Obata et al., 2014, Nature Commun.) (図2)。

本研究ではマスト細胞腫を M-COPA で処理することにより、変異型「Kit チロシンキナーゼ」がエンドリソソームではなく小胞体に留まり、Kit シグナリングプラットフォームの輸送が阻害されることを明らかにしました (図2)。さらに、変異型「Kit チロシンキナーゼ」の輸送阻害により、Akt 活性化が起こらず STAT5 活性は維持されること、イマチニブ耐性 Kit マスト細胞腫の増殖が有意に抑制されることも示されました (図3)。

これらの成果は、M-COPA がイマチニブ耐性マスト白血病の治療薬候補物質となり得ることを示唆しています。

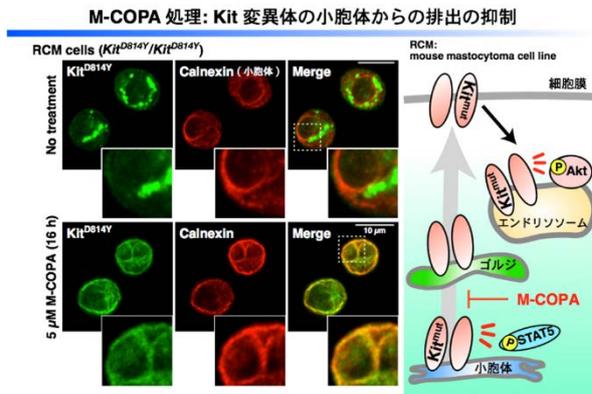


図 2

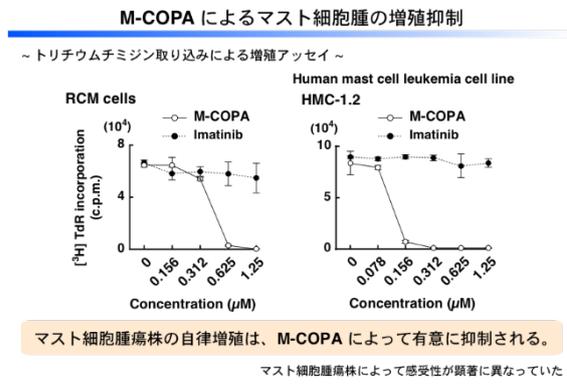


図 3

【今後の展望】

現在、マスト細胞腫の担がんマウスにおける M-COPA の治療効果を試験中であり、予備的には増殖抑制など良好な効果が得られています。今後、腫瘍径の縮小などより明確な指標で治療効果を確認し、M-COPA の難治性血液がんの治療薬候補物質としての評価を進めます。

また、Kit が原因の他のがんや、他の変異レセプターを発現するがんへの適用性評価を進めていきます。

用語

- 1・・・Kit チロシンキナーゼ：通常、細胞膜に留まり、細胞増殖シグナルを送る受容体膜タンパクの質の一つ。
- 2・・・Akt：セリン/スレオニン-プロテインキナーゼで、リン酸化されることにより活性化し、細胞増殖を促進し、アポトーシスを防御します。
- 3・・・STAT5：がん細胞で恒常的に活性化されている転写因子の一つで、細胞のがん化を促進します。

【論文タイトル】

Yasushi Hara, Yuuki Obata, Keita Horikawa, Yasutaka Tasaki, Kyohei Suzuki, Takatsugu Murata, Isamu Shiina, Ryo Abe

M-COPA suppresses endolysosomal Kit-Akt oncogenic signalling through inhibiting the secretory pathway in neoplastic mast cells

PLOS ONE April 12, 2017; doi:10.1371/journal.pone.0175514

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175514>

【引用文献】

Obata Y, Toyoshima S, Wakamatsu E, Suzuki S, Ogawa S, Esumi H et al.

Oncogenic kit signals on endolysosomes and endoplasmic reticulum are essential for neoplastic mast cell proliferation

Nature Communications 2014; 5: 5715; doi:10.1038/ncomms6715

<http://www.nature.com/articles/ncomms6715>

～本件に関するお問い合わせ～

東京理科大学 研究戦略・産学連携センター

〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3

TEL: 03-5228-7440 FAX: 03-5228-7441