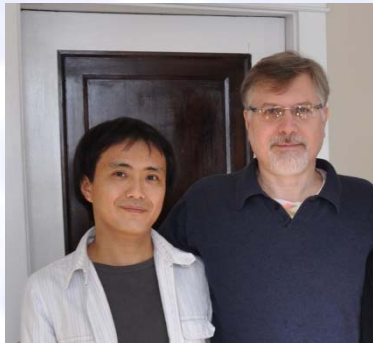


# スタチン系薬剤の制がん機構の解明と スタチン適応がんを見極める予測因子の探索



## Statin project

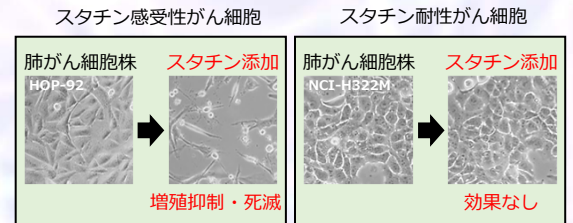
鳥取大学農学部 共同獣医学科  
准教授 割田克彦

ロチェスター大学医学部  
(元ピッツバーグ大学医学部)  
准教授 Zoltan N. Oltvai

### 研究概要

スタチンがEカドヘリンをもたないがん細胞に有効であることを世界に先駆けて解明

- ・スタチンは、心筋梗塞や脳血管障害の原因となる脂質異常症の治療に広く用いられています。一般に“血中コレステロール値を下げる薬”として古くから知られるスタチンですが、がんにも効果を発揮することが多くの論文で報告されるようになりました。
- ・一方、スタチンによる制がん効果はがん細胞種によってかなりの差が存在し、スタチンがどのような特徴を有するがん細胞に有効なのか、明確な判断基準がないことが課題でした。
- ・本研究では、スタチンがEカドヘリンをもたないがん細胞に有効であることを世界に先駆けて明らかにしました。



どのようながんスタチンが“効く”のか、  
細胞の特徴が不明

スタチンが効果を発揮するがん細胞の解析に着手

スタチン系薬剤は血中コレステロール値の低下薬としてその有用性が証明され、1980年代以降、脂質異常症の患者に広く使用されています。スタチンの標的は、細胞内コレステロール合成系であるメバロン酸経路の律速因子HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) であり、肝臓でこの酵素を阻害することでコレステロールの生合成を抑制します (図1)。一方、メバロン酸経路からはコレステロールのほか、タンパクの翻訳後修飾に必要な脂質や、電子伝達系に関わるヘムA・ユビキノンなど、細胞活動に重要な中間代謝体も生合成されます。一般に、がんは代謝が盛んであることから、スタチンががんの増殖を抑えるのではないかと期待が高まり、実際に2000年代以降、スタチンの制がん効果に関する報告がみられるようになりました。2012年、デンマークでの大規模なコホート研究により、スタチン服用者では非服用者に比べて、がん関連死亡率が有意に低いことが示され、スタチンの制がん効果がより一層注目されることとなりました。

一方で、*in vitro*の先行研究に着目すると、スタチンによる制がん効果は、がん細胞種によってかなりの差が存在し、どのようながん細胞にスタチンが有効なのか具体的な特徴が不明でした。2012年当時、私は米国ペンシルバニア州のピッツバーグ大学においてDr. Oltvaiの研究室に所属し、がん特異的代謝に関する研究に従事していましたが、その時に会った研究テーマが、がん細胞のスタチン感受性を評価するバイオマーカーの探索でした。

スタチンによる制がん効果の詳細なメカニズムについては不明な点が残っていましたが、スタチンは脂質異常症の治療薬としてすでに認可されている薬剤であることから、国外では早い段階で臨床試験が始まっており、米国国立衛生研究所NIHにおいてもスタチンと他の抗がん剤との併用療法について評価を開始していました。ドラッグ・リポジショニング (既存薬再開発) の観点から、スタチンのがん治療への応用は非常に価値がありますが、同じ肺がんであっても、スタチンが効果を発揮するもの (感受性がん細胞) と、まったく効かないもの (耐性がん細胞) が存在し、“スタチンがどのようながんに効くのか”という根本的な疑問に

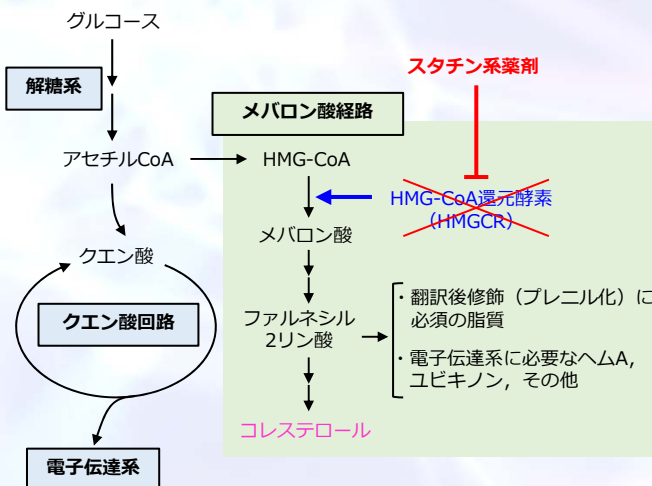


図1. メバロン酸経路の概略とスタチンの作用機序



← スタチン感受性
→ スタチン耐性

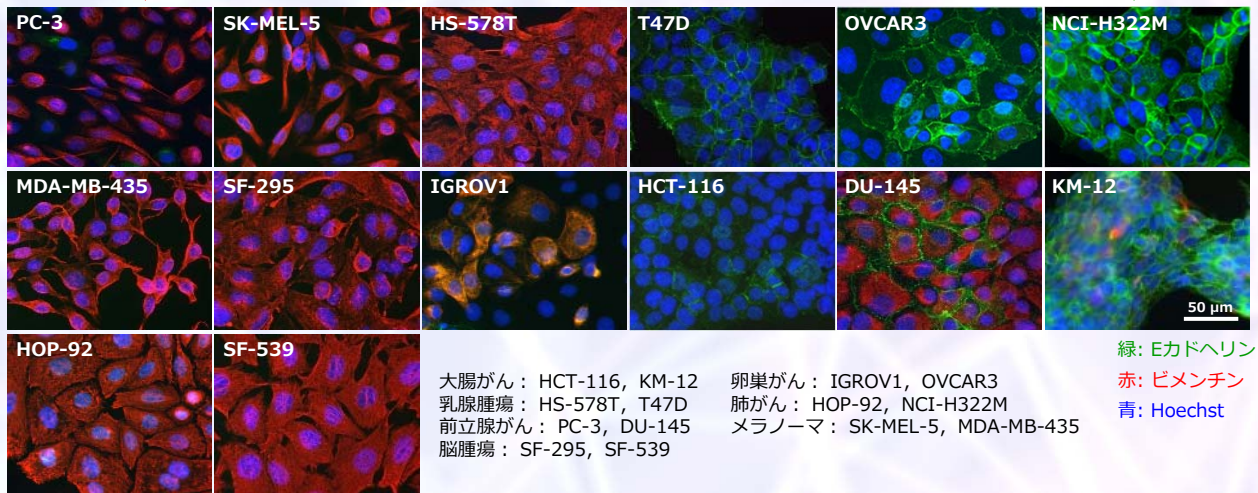


図2. がん細胞のスタチン感受性とEカドヘリンおよびピメンチンの発現

答えがないことが臨床応用への壁となっています。そこで我々の研究グループは、スタチンに対し異なる感受性を示す各種がん細胞のプロテオーム解析から、上皮系がん細胞に特有の“Eカドヘリン”と、間葉系がん細胞に特有の“ピメンチン”の発現パターンに着目しました(図2)。Eカドヘリンをもたない間葉系のスタチン感受性がん細胞にEカドヘリンを強制発現させると、スタチンに対して耐性が増すことを見出し、Eカドヘリンタンパクそのものがスタチンへの“耐性”に深く関与している可能性を報告しました(図3)。

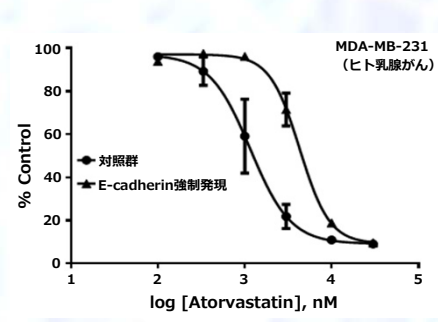


図3. スタチン感受性株におけるEカドヘリンの強制発現とIC<sub>50</sub> (50%阻害濃度)の変化

低分子GタンパクのRas, Rho, Racは、メバロン酸経路で生成するファルネシル基やゲラニルゲラニル基により翻訳後脂質修飾(プレニル化)を受けて機能を発揮します。そのうちRhoとRacは、Eカドヘリンが関与するHippoシグナルを制御する因子として知られており、がん細胞のスタチン感受性とHippoシグナルとの関連性を解析することが、スタチンの制がんメカニズムを解明する上で重要であると考えています(図4)。上皮系の腫瘍は、悪性度が増すにつれて細胞間接着因子のEカドヘリンが減少し、間葉系様の性質を獲得すること(EMT)が古くから知られています。これは上皮系の腫瘍が浸潤・転移する最初のプロセスです。上皮系のがん細胞がEカドヘリンを失うにつれて、スタチンが制がん作用を発揮し始めるのであれば、転移するような悪性度の高い腫瘍ほどスタチンの効果が期待でき、がん患者の生存率向上に寄与できると考えられます。

また、がん細胞ではRho, Rac, Cdc42などの低分子Gタンパクのプレニル化を通じて、アクチン細胞骨格の再編が活性化し、浸潤・転移に関わる細胞運動が亢進すると考えられています。がんによる死亡原因の実に90%が転移であること、さらに、スタチン服用者では非服用者に比べて、がん関連死亡率が有意に低いという報告を鑑みると、スタチンが細胞運動に関わる低分子Gタンパクのプレニル化阻害を通じて、がん細胞の浸潤や転移を抑えていることも予想されます。

一般に抗がん剤は副作用が強く、高価であることが継続的な治療をするうえでの障壁となります。一方、心血管系疾患の予防薬として地位を確立したスタチンは、安全性や副作用に関する情報蓄積が膨大で、かつ安価であるため、スタチンをがん治療に応用していくことは非常に有用であると考えられます。がん細胞の発生原因は多岐にわたり極めて複雑ですが、重要な課題は、がん細胞に共通した生命現象を知ること、そして如何にしてそれを治療戦略に活かすかです。“コレステロール低下薬からがんの治療薬へ”，スタチンに秘められた可能性に期待し、近い将来、各個人に最適な治療法を提供するオーダーメイド医療に貢献できることを目指しています。

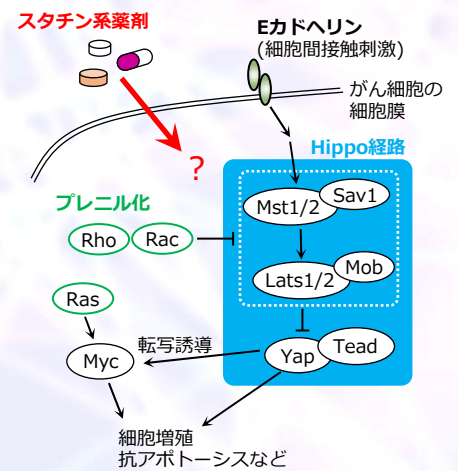


図4. プレニル化タンパクとHippo経路

- (1) K. Warita, T. Warita, C. Beckwitt, M. E. Schurdak, A. Vazquez, A. Wells, Z. N. Oltvai. Statin-induced mevalonate pathway inhibition attenuates the growth of mesenchymal-like cancer cells that lack functional E-cadherin mediated cell cohesion. *Scientific Reports*, 4:7593. 2014. 10.1038/srep07593
- (2) V. K. Raghu, C. H. Beckwitt, K. Warita, A. Wells, P. V. Benos, Z. N. Oltvai. Biomarker identification for statin sensitivity of cancer cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495:659-665. 2018. 10.1016/j.bbrc.2017.11.065
- (3) T. Ishikawa, Y. Z. Hosaka, C. Beckwitt, A. Wells, Z. N. Oltvai, K. Warita. Concomitant attenuation of HMG-CoA reductase expression potentiates the cancer cell growth-inhibitory effect of statins and expands their efficacy in tumor cells with epithelial characteristics. *Oncotarget*, 9:29304-29315. 2018. 10.18632/oncotarget.25448