

2019年10月15日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

クルクミンの抗腫瘍効果を 60 倍以上高めた化合物を開発 ～副作用のない飲む抗がん剤の開発に期待～

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：横矢直和）先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域 腫瘍細胞生物学研究室の加藤順也教授はインドネシア ガジャマダ大学薬学部 発癌予防研究センター、長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部、本学 情報科学領域、物質創成科学領域との共同研究により、クルクミンの 60 倍以上の抗腫瘍効果を持つ化合物を開発しました。

クルクミンはインドネシア料理やインドのアーユルヴェーダ医療で用いられるスパイスのターメリックの主成分で様々な効能があり抗がん効果も報告されています。クルクミンの抗がん作用は副作用が極めて少ないため有望視されているのですが、抗がん剤として作用するには大量投与が必要なため実用には不向きとされてきました。今回我々はクルクミンの関連化合物の中から極めて優れた抗がん作用を持つ化合物（PGV-1）を発見し詳細に解析しました。この結果、PGV-1 はクルクミンと比べて 60 倍以上の増殖抑制効果を示し、細胞周期停止、細胞老化誘導、細胞死誘導など優れた抗がん作用を発揮しました。一方で正常細胞には影響を示しませんでした。また、マウスを用いた動物実験では、クルクミンでは効果が乏しい経口投与でも高い腫瘍抑制能を示しました。この際、マウス個体には副作用の兆候は全く見られませんでした。従って、PGV-1 の研究を進めることで、副作用のない抗がん剤の飲み薬を開発することが期待できます。

この成果は、英国時間（夏時間）の 2019年10月16日（水）午前10時 【**プレス解禁日時：日本時間 2019年10月16日午後6時**】付で Scientific Reports 誌のオンライン版に掲載されます。解禁日時：日本時間

つきましては、関係資料を配付いたしますので、取材方よろしくお願いたします。

【ご連絡事項】

- (1)本件につきましては、奈良先端科学技術大学院大学から奈良県文化教育記者クラブをメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブへ同時にご連絡しております。
- (2)取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。
- (3)プレスリリースに関する問い合わせ先
奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域
腫瘍細胞生物学研究室 教授 加藤順也
TEL : 0743-72-5510 E-mail : jkata@bs.naist.jp

【解説】

1. 背景と目的

クルクミンは、インドやインドネシアで用いられるスパイスのターメリック（ウコン）の主成分であり、これまでに抗炎症、抗酸化、抗菌、免疫調節、高血糖抑制、抗癌など多くの薬効が報告されています。抗がん作用については既に海外で臨床試験が行われており一部薬効が認められていますが、作用機序がはっきりせず、高い投与量が必要であることなどから、その有用性についての疑問が残っていました。

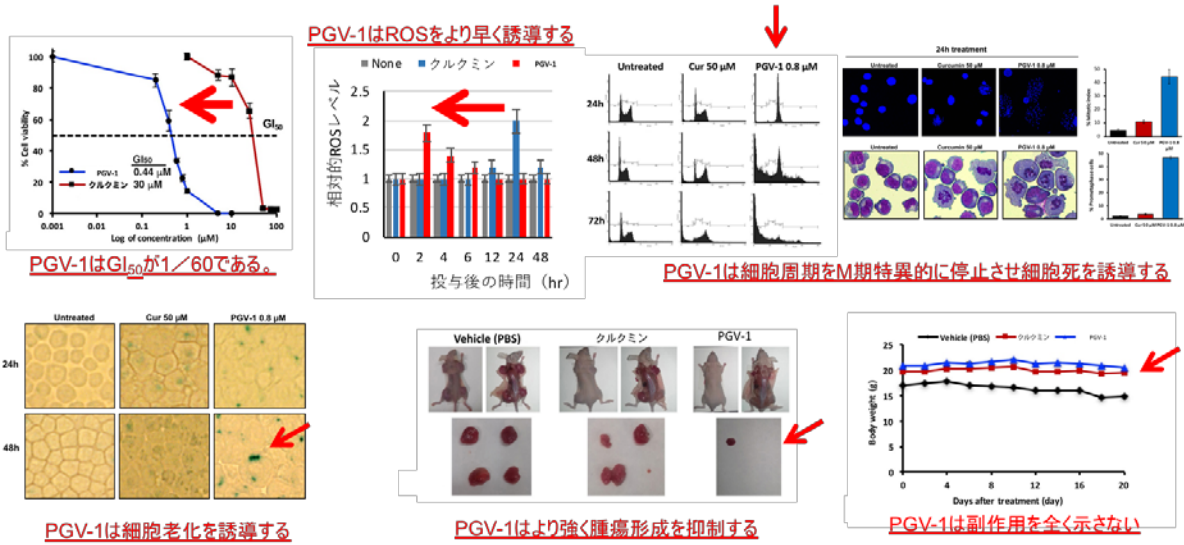
これまで我々はクルクミンと相互作用して阻害されるタンパク質を網羅的に調べ、細胞毒である一連の活性酸素種（ROS）を消す代謝酵素群を同定しました。クルクミンで処理した癌細胞では、この代謝酵素の阻害により ROS 濃度が上昇すること、抗酸化剤で ROS を減少させるとクルクミンによるがん細胞増殖抑制が中和されることなどから、クルクミンによる抗がん作用は ROS を介することを明らかにしました（既に *Scientific Reports* 誌に発表済み。Curcumin targets multiple enzymes involved in the ROS metabolic pathway to suppress tumor cell growth. Yonika Arum Larasati, Noriko Yoneda-Kato, Ikuko Nakamae, Takashi Yokoyama, Edy Meiyanto, and Jun-ya Kato. *Sci. Rep.* volume 8, Article number: 2039 (2018), doi:10.1038/s41598-018-20179-6）。

しかし、クルクミンの抗がん作用には高い投与量が必要で実用には不向きです。そこで、(1) ROS を介した抗がん作用が増強する、(2) 正常細胞に対する影響が少なく副作用が認められない、の2点を指標にクルクミン関連化合物ライブラリーをもとに選抜し、極めて優れた抗がん作用を持つ新規化合物 PGV-1 を得ました。現在、PGV-1 のがん細胞増殖抑制能力、動物実験における抗腫瘍活性、動物個体における副作用の有無などについて研究を進めており、副作用のない抗がん剤の飲み薬を開発することが最終目的です。

2. 研究成果

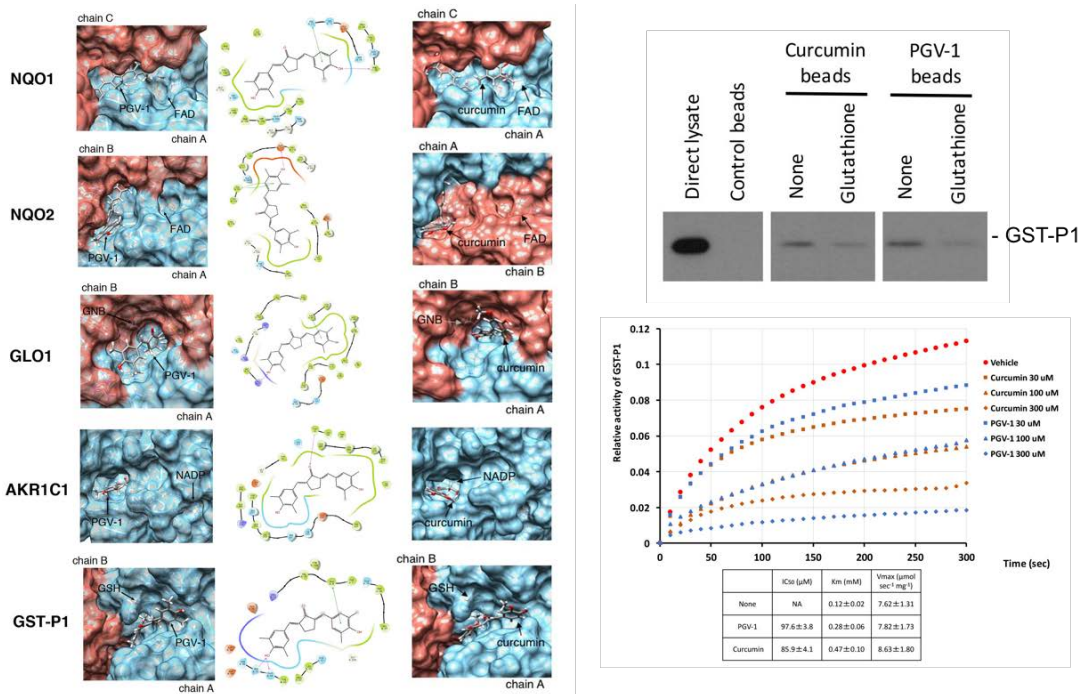
PGV-1 のがん細胞増殖抑制能力、動物実験における抗腫瘍活性、動物個体における副作用の有無などについての研究成果は、以下の通りです（下図「PGV-1 の優れた効能」参照）。

- 試験管内 (*in vitro*) のがん細胞培養実験にて PGV-1 はクルクミンと比べて 1/60 以下の GI₅₀ (培養細胞の 50%が阻害される濃度) を示しました。つまり 60 倍以上の増殖抑制効果があったのです。
- PGV-1 はクルクミンと比べて 10 倍早く ROS を上昇させました。
- PGV-1 はクルクミンと比べてより特異的に細胞周期を M 期（前中期）の段階で停止させて、細胞死に陥らせました。
- PGV-1 はクルクミンよりも効率よく細胞老化を誘導しました。
- マウスを用いた生体内 (*in vivo*) の実験系にて PGV-1 はクルクミンと比べてより強く腫瘍形成を抑制しました。
- PGV-1 は経口投与で強く腫瘍形成を抑制しました（クルクミンは経口投与では効果が乏しいことが知られています）。
- PGV-1 はマウスに対し全く副作用の兆候を示しませんでした。



PGV-1の優れた効能

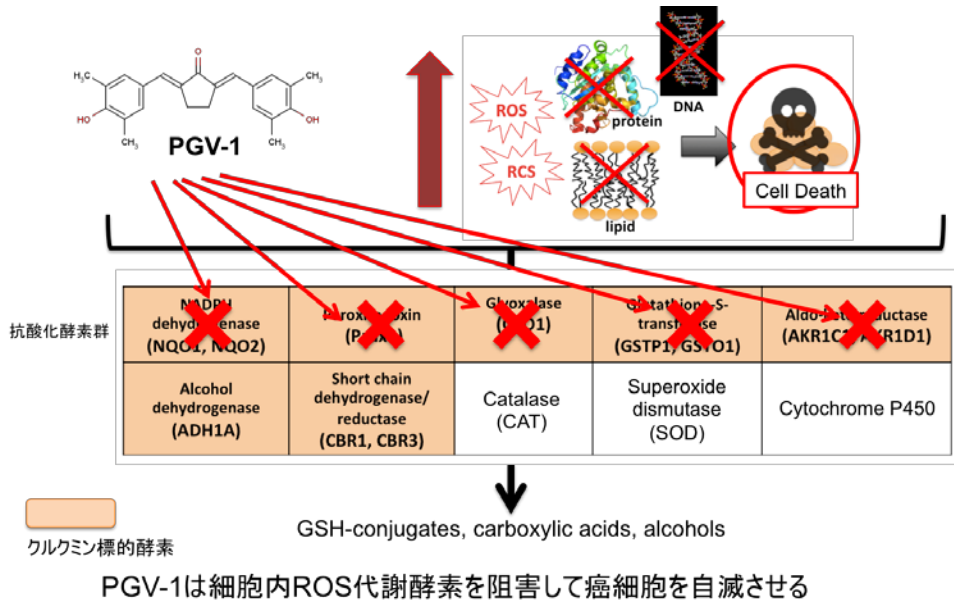
また、PGV-1の作用機序を明らかにする目的で、ROS代謝酵素群との結合のシミュレーション(分子ドッキング法)、タンパク質相互作用解析(プルダウンアッセイ)、酵素活性測定を行い、PGV-1はROS代謝酵素群と直接結合しコエンザイム(酵素を活性化する物質、助酵素)との結合を競合的に阻害することで代謝酵素の活性を阻害することを明らかにしました(下図「ROS代謝酵素に対するPGV-1の効果」参照)。



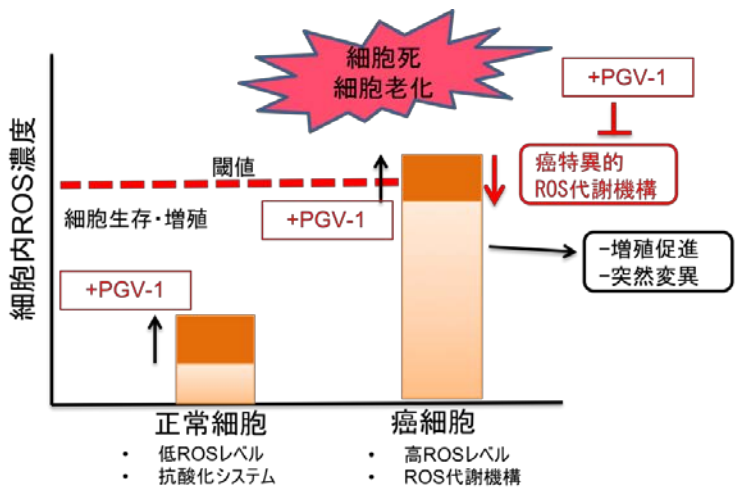
PGV-1と各ROS代謝酵素とのドッキングポーズ(左)、co-enzymeとの競合(右上)、酵素活性阻害(右下)

ROS代謝酵素に対するPGV-1の効果

従って、PGV-1 は ROS を消す抗酸化酵素群の中でもがん細胞で働きが強い ROS 代謝酵素群を標的にすることで、がん細胞特異的に細胞内 ROS レベルを上昇させ、がん細胞を死に追いやることになりました（下図「PGV-1 は細胞内 ROS 代謝酵素を阻害して癌細胞を自滅させる」参照）。



近年、様々な種類のがん細胞内で ROS レベルが高いことが報告され、これを標的にすることでがん特異的な（副作用が少ない）治療法に繋げる研究が進んでいます。正常細胞では元々の ROS レベルが低いので PGV-1 により ROS レベルが少し上昇しても問題はないが、癌細胞は高めの ROS レベルを増殖促進や突然変異に利用しているので PGV-1 によりさらに ROS レベルが上昇すると許容閾値レベルを超えてしまい、その結果、細胞老化や細胞死を引き起こして自滅に陥るのです（下図「癌は細胞内 ROS 濃度が高く PGV-1 による ROS 上昇で閾値を超えて自爆する」参照）。実際、PGV-1 はマウスに対し全く副作用の兆候を示さなかったことから、PGV-1 が癌細胞特異的に働いていることがわかります。



癌は細胞内ROS濃度が高くPGV-1によるROS上昇で閾値を超えて自爆する

3. 今後の展開

本研究の結果から PGV-1 はクルクミンと比べて 60 倍以上に増殖抑制能力が強化され動物実験では経口投与でも高い腫瘍抑制能を示すにも関わらず副作用の兆候を全く示しませんでした。従って、PGV-1 を元に研究を進めることで、副作用なく、飲み薬として使えるという、従来には存在しない新規の抗がん剤を開発することが期待できます。目標とする抗がん剤は副作用が少ないことが期待できるので、従来の化学療法に置き換えての使用や、あるいは既存薬との併用効果も期待できます。手術前の寛解に向けた投与や、術後の再発防止のための投与に加えて、普段での生活における予防薬としてのサプリメントとしての開発も考えられ、強い副作用のために治療を断念していたケースでの利用も視野に入れることができます。さらに、ROS 代謝酵素など標的酵素の発現レベルをがん組織で調べることにより、その薬効を投与前に判断しうる診断バイオマーカーも合わせて設定することも可能になります。

【用語解説】

活性酸素種 (ROS: Reactive Oxygen Species) : 酸素分子 (O_2) に由来し反応性に富む分子群の総称を言います。ROS はミトコンドリアの電子伝達系における副産物として、あるいは細胞質では NOX などの酵素により生成されます。生体内では、様々な抗酸化酵素や抗酸化物質により代謝されるのですが、過度の ROS は生体内物質 (核酸、蛋白質、脂質) を損傷し酸化ストレス応答を誘導することで細胞老化や細胞死を引き起こします。

【本プレスリリースに関するお問い合わせ先】

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域
腫瘍細胞生物学研究室 教授 加藤順也
TEL : 0743-72-5510 FAX : 0743-72-5519
E-mail : jkata@bs.naist.jp