

医学部
薬理学講座
教授
堀 尾 嘉 幸

研究名 : メラノーマの転移抑制剤

キーワード : メラノーマ、SIRT1

◆ 研究の概要

メラノーマ(悪性黒色腫)は、メラノサイト(メラニン色素産生細胞)が癌化して生じる悪性腫瘍であり、全身の皮膚、粘膜の他、目、脊髄、脳等の臓器にも発生します。メラノーマは早期段階から転移が生じ易く、化学療法や放射線療法にも抵抗性であり、高悪性度の腫瘍として知られています。メラノーマ治療は基本的に外科的手術に頼らざるを得ず、転移すると外科的手術でも処置しきれなくなる場合が多く、有効な治療法が求められています。しかし、癌の転移を特異的に抑制する薬物は実用化されていません。私共は、長寿遺伝子産物サーチュインの一つであるSIRT1活性がメラノーマ細胞移動に必要である事を見出しました。SIRT1の活性を生体内物質であるニコチンアミドで阻害すると、メラノーマの細胞移動が抑制され、更に、マウスに移植したメラノーマの浸潤転移が阻害され、有意な寿命延長を確認しました。

◆ 研究の目的

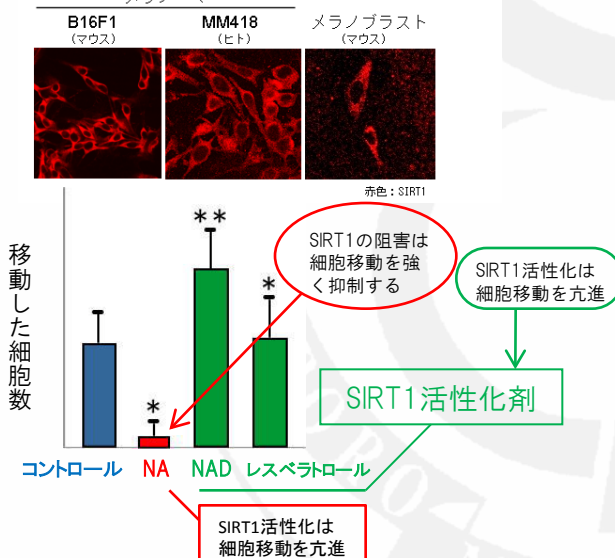
実用的なメラノーマ転移抑制剤やメラノーマ転移抑制方法およびメラノーマ転移抑制剤調製のための使用を提供し、副作用が少ないがんの転移阻害剤としての実用化を図ることを目的としています。

◆ 応用分野

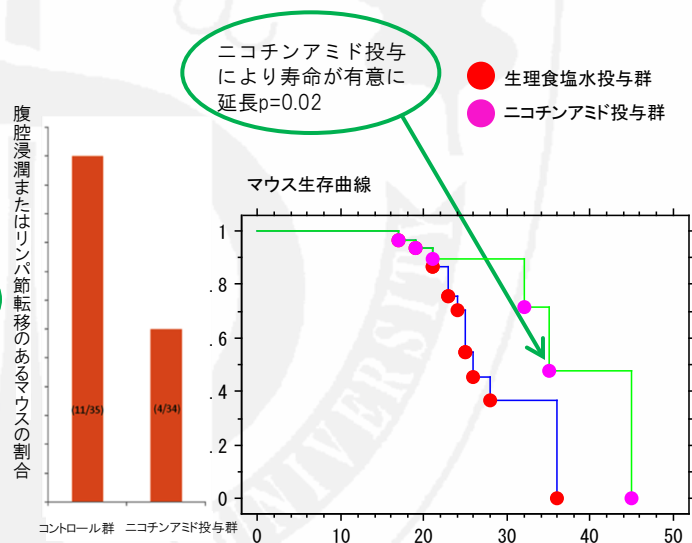
これまでの抗がん薬とは異なり、細胞の分裂や増殖には作用せず細胞移動と転移のみを特異的に抑制する方法です。抗がん薬に通常見られる一般的な副作用が少ないがんの転移阻害剤に応用可能であると考えられます。

SIRT1はメラノーマに発現し、その阻害は細胞移動を強く阻害する

SIRT1はメラノーマやメラノプラストに発現(免疫細胞染色法)メラノーマ



SIRT1阻害はマウスに移植したメラノーマの転移を抑制し寿命を有意に延長



◆ 研究の今後と産学連携に期待する事

SIRT1阻害薬の癌転移抑制薬としての実用化を目指し、技術移転先を探索しております。また、SIRT1が細胞移動に関与するメラノーマ以外の細胞や腫瘍の発見、新たなSIRT1阻害薬の開発、サーチュインの新たな機能の発見やその医学等への応用について、共同研究パートナーを求めています。

◆研究に関連する特許: 特願2009-018598「メラノーマの転移抑制剤」、PCT/JP2010/000115

◆研究に関連する論文等: Tanno *et al.* JBC 282, 6823, (2007) Hisahara *et al.* PNAS 105, 15599, (2008); Tanno *et al.* JBC 285, 8375, (2010)

抗酸化物質の選別化

堀尾嘉幸、薬理学講座

私共は蛋白質脱アセチル化酵素SIRT1の研究をしています。この研究の中からフレンチパラドックスで知られるポリフェノールの1つレスベラトロールについて、細胞に発揮されるその高い抗酸化作用の大部分はSIRT1の活性化に続く転写調節を介して起きることを見出しました。私共の測定方法を用いますとこれまで抗酸化作用を持つ物質の中からレスベラトロールのように特殊で生体で高い抗酸化作用を持つ物質を同定することができます。

SIRT1が細胞にたくさんあると酵母や線虫さらにショウジョウバエで寿命が長くなります。一方、摂食量を減らすとサルからネズミ、さらにショウジョウバエや酵母に至るまで寿命が延びることが知られていますが、このような摂取カロリー制限による寿命の延長にSIRT1が必要で、摂食制限でSIRT1の活性が高まるといわれています。最近、赤ワインやブルーベリー等に含まれるレスベラトロールにはSIRT1を活性化する働きがあることがわかりレスベラトロールを食餌に混ぜて摂取させると、高脂肪食によるマウスの寿命の短縮が阻止されることがNature誌に報告されました (Baur et al., Nature 444, 337-342, 2006)。また、Cell誌にも、レスベラトロールがマウスの肥満や前糖尿病状態を改善することが報告されています (Lagouge et al., Cell 127, 1109-1122, 2006)。従来からレスベラトロールには抗酸化作用があることが知られていましたが、私共はレスベラトロール自体の持つ直接の抗酸化作用は実は弱く、多くの抗酸化作用がSIRT1を介して発揮されることを明らかとし、このレスベラトロールの持つ特殊で強い抗酸化作用は心不全の進行を抑えました (Tannoら、投稿中)。この研究の中から抗酸化作用を持つ物質にはレスベラトロールのような直接の抗酸化作用のほかにSIRT1を介した抗酸化作用を示す物質があることがわかりました。ポリフェノール等の中には第二のレスベラトロールとなるような、SIRT1を活性化して生体により有用である抗酸化物質があると考えられ、私共では抗酸化物質の中から第二のレスベラトロールを同定することができます。

