

第227回 月例薬学セミナー

(平成25年度 第2回)

演題: 血小板凝集機構を標的にしたがん転移阻害剤の開発

講師: 藤田 直也 先生

(公財)がん研究会 がん化学療法センター 副所長

日時: 平成25年6月17日(月) 15:00~16:30

場所: 小講堂

対象: 大学院生、学部生、教職員

学外の方の参加も歓迎いたします。

がんは、生体内制御機構から逸脱して無秩序な増殖をするといった特徴をもつ疾患であるが、がんの致死率を規定する最も大きな要因は、がんが発生した原発巣での増殖ではなく、転移巣における増殖である。実際に、転移がんであると診断された患者さんの5年生存率は20%以下であり、がんの死亡率上昇が止まらない現代日本において、がん転移阻害剤の開発は焦眉の課題である。転移性がん細胞は、異常な運動能・接着能・細胞外基質の破壊能など様々な性質を兼ね備えており、こうしたがん転移形質に関わる様々な分子が同定されている。これら転移関連分子に対する阻害薬の創製が、国内外で模索されているが、未だ臨床応用にはほど遠いのが現実である。

血小板ががん転移を促進していることは、古くから示唆されていたが、その分子機構は同定されていなかった。われわれは、血小板凝集誘導活性を示す高転移がん細胞株を樹立することで、この高転移細胞株に発現している血小板凝集促進因子のクローニングに着手した。10年程前にこの分子の同定に成功し、Aggrusと命名した。AggrusはI型膜貫通タンパク質であり、転移がん細胞の膜表面に出ているタンパク質である。その後の解析により、AggrusはPodoplanin、T1αなど様々な名前で見られる機能未知なマーカー分子と同一であることが明らかとなっている。Aggrusを過剰発現した細胞を血小板と一緒に培養すると、血小板凝集が誘導される。さらに、Aggrusを過剰発現した細胞は血行性転移を起こすようになることが明らかとなり、Aggrusの血小板凝集誘導活性こそがAggrusの転移促進活性の本体であることが明らかとなっている。最近、Aggrusとその血小板上のレセプターであるCLEC-2との結合を阻害する中和抗体を作製することに成功した。この中和抗体を事前に投与すると、Aggrus発現細胞の転移がほぼ完全に抑制できることから、作製したAggrus中和抗体はがん転移阻害剤として臨床応用できる可能性が示唆されている。

最近の報告によると、血小板凝集は転移がん細胞の周囲を鎧のように覆って免疫担当細胞からの攻撃を防いで転移を促進しているだけでなく、血小板凝集に伴い血小板から放出される液性因子ががん細胞の増殖やEMTを促進し、その結果がん転移が促進されるなど、血小板は複数の機構でがん転移を促進しているとされている。よって、血小板を標的にした薬剤をさらに開発していくことで、日本におけるがん死亡率の減少につながるような革新的な転移阻害剤が今後開発されていくものと期待されている。

創薬探索学特論の履修者は必ず受講して下さい。

問い合わせ先:

静岡県立大学大学院薬学研究院

創薬探索センター 浅井 章良

電話: 054-264-5231

E-mail: aasai@u-shizuoka-ken.ac.jp