

2018年9月14日

報道機関 各位

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科  
学校法人常翔学園 摂南大学

## 卵巣がんの薬剤耐性に関与する新たな標的分子の発見

TIE-1 の働きを抑えると抗がん剤の効果が増強される

### 【研究のポイント】

- 卵巣がんに対して、一般に、プラチナ製剤<sup>注1</sup>とタキサン製剤<sup>注2</sup>を併用した化学療法が行われているが、薬剤耐性を持つがんが現れることが問題となっている。
- プラチナ製剤に耐性を示す卵巣がんに対する治療標的分子の候補として TIE-1 タンパク質<sup>注3</sup>を同定した。
- TIE-1 タンパク質を標的とすることで、薬剤耐性卵巣がんに対する新しい抗がん剤を開発できると期待される。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野の八重樫伸生(やえがし のぶお)教授と摂南大学薬学部北谷和之(きたたに かずゆき)講師のグループは、卵巣がんのプラチナ製剤(シスプラチン)感受性に関与する新規タンパク質 TIE-1 の作用機構を報告しました。本研究は、卵巣がんに対する新たな治療標的分子を明らかにした重要な報告であり、卵巣がん治療の発展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2018年9月4日に Scientific Reports 誌(電子版)に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

卵巣がんは婦人科疾患のうち最も治療後の経過が悪い疾患であり、全女性の死亡原因では5番目に多いとされています。一般に、卵巣がんの治療にはシスプラチンなどのプラチナ製剤とタキサン製剤を併用した化学療法が行われていますが、投薬を繰り返すと卵巣がんが薬剤耐性となり、治療成績が悪い原因となっています。よって、薬剤耐性卵巣がんに対する新規治療標的の探索や、抗がん剤耐性が生じる分子機構の解明が緊急の課題です。

医学系研究科婦人科学分野の八重樫教授の研究グループは、抗がん剤に耐性を持つヒト卵巣がん細胞を用いて、シスプラチンの効果を高める標的分子を、大規模遺伝子スクリーニング法<sup>註4</sup>により探索しました。その結果、治療標的分子の候補としてTIE-1タンパク質を同定しました。

TIE-1タンパク質は、これまで血管の新生や安定性に関与することが明らかにされていましたが、抗がん剤の効果に対する関与は報告されていませんでした。今回の報告で、TIE-1タンパク質の働きを抑えるとシスプラチンの抗がん剤としての効果が増強されることが明らかになり、また、TIE-1タンパク質の量が増加すると、卵巣がん細胞が抗がん剤耐性を獲得しやすくなることを見出しました。

シスプラチンは、DNAと結合してDNA複製を阻害し、がん細胞の増殖を抑制しますが(図1)、TIE-1タンパク質はDNAに結合したシスプラチンを積極的に取り除くことで、シスプラチンの抗がん剤としての効果を抑えていることも明らかになりました(図2)。

今回の研究結果は、TIE-1タンパク質の働きを抑えることが卵巣がんの新たな治療戦略となる可能性があり、今後、卵巣がんの治療効果を改善できるようになると期待されます。

## 【用語説明】

- 注1. プラチナ製剤: シスプラチンなど構造にプラチナ(白金)を含む抗がん剤の総称。DNAに結合することで複製を阻害し、がん細胞の増殖を抑える。
- 注2. タキサン製剤: 細胞分裂を阻害する抗がん剤の一つ。
- 注3. TIE-1(Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1)タンパク質: 細胞の表面に存在する、外部からの刺激を細胞内に伝えるタンパク質。
- 注4. 大規模遺伝子スクリーニング法: RNA干渉という遺伝子の働きを抑える手法を利用して、6659個の創薬対象ヒト遺伝子から大規模に標的遺伝子を探索する方法。

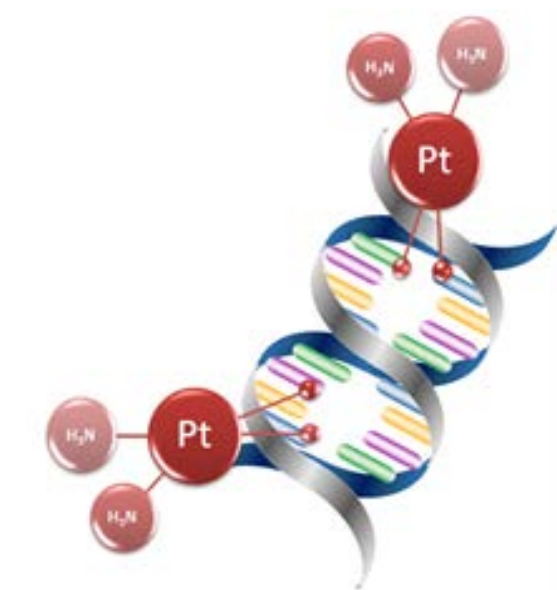


図 1. シスプラチンは DNA に結合して DNA 複製を阻害し、がん細胞を殺す。

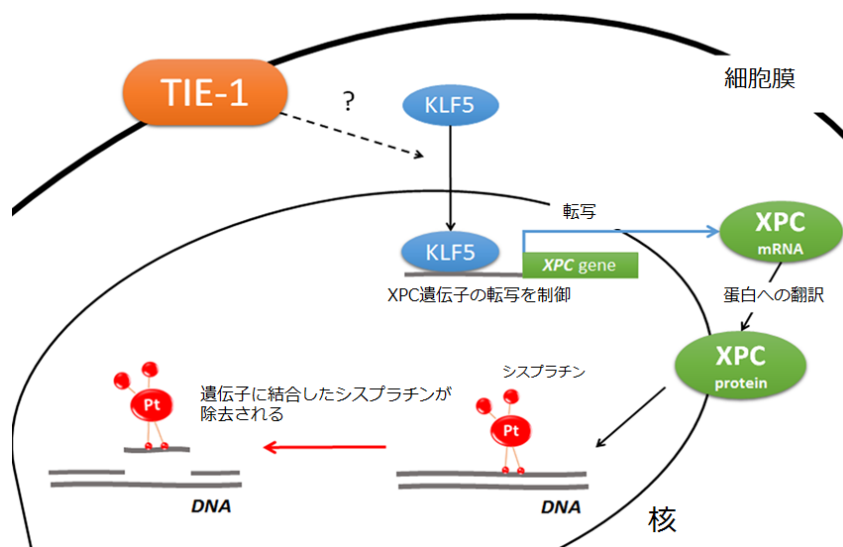


図 2. TIE-1 タンパク質は、遺伝子の機能をオンにするスイッチ(転写因子 KLF5)を介して DNA の損傷を修復するタンパク質 (XPC) を活性化し、DNA に結合したシスプラチンを積極的に除去することでシスプラチンの抗がん剤としての効果を抑える。

**【論文題目】**

English Title

Tyrosine kinase receptor TIE-1 mediates platinum resistance by promoting nucleotide excision repair in ovarian cancer

Authors

Masumi Ishibashi, Masafumi Toyoshima, Xuewei Zhang, Junko Hasegawa-Minato, Shogo Shigeta, Toshinori Usui, Christopher J. Kemp, Carla Grandori, Kazuyuki Kitatani, Nobuo Yaegashi

「チロシンキナーゼ型タンパク質 TIE-1 は DNA 損傷修復機構を介して卵巣癌のプラチナ感受性を制御する」

著者名 石橋 ますみ、豊島 将文、張 雪薇、湊 純子、重田 昌吾、臼井 利典、Christopher J. Kemp、Carla Grandori、北谷 和之、八重樫 伸生

Scientific Reports 2018

**【お問い合わせ先】**

**（研究に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野

助教 石橋 ますみ

電話番号： 022-717-7251

Eメール： masumi.ishibashi.d6@tohoku.ac.jp

**（報道に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp