

2019年6月18日

各位

公益財団法人がん研究会

SBIファーマ株式会社

光線力学診断や治療に利用されている5-アミノレブリン酸から合成される光感受性物質
プロトポルフィリン IX の細胞外排出に細胞膜タンパク質ダイナミン 2 が機能していることを発見

【概要】

公益財団法人がん研究会がん化学療法センター・分子薬理部（巨慎吾 部長）と SBI ファーマ株式会社・研究開発本部・川崎研究所（石塚昌宏 所長）は、同部で樹立した JFCR39 がん細胞株パネルを用いて、がんの光線力学診断や治療に利用されている 5-アミノレブリン酸（5-aminolevulinic acid, 5-ALA）から生合成されるプロトポルフィリン IX（PpIX）の細胞外排出に、細胞のエンドサイトーシスとエキソサイトーシスに機能するダイナミン 2 が重要な役割を果たしていることを発見しました。この結果は、5-ALA を用いる光線力学診断や治療の効率を高める方法としてダイナミン 2 阻害剤の応用の可能性を示唆しています。

本研究成果は Nature 誌が発刊するオンラインジャーナル *Scientific Reports* に、2019 年 6 月 17 日に公開されました。

【研究の背景と経緯】

5-ALA は、さまざまながんの光線力学診断(ALA-PDD)や治療(ALA-PDT)に利用されています。5-ALA は細胞に投与すると細胞内に取り込まれ、ミトコンドリアでヘムが生合成されます。ところが、増殖の速いがん細胞ではミトコンドリアにおける酸化リン酸化の効率が悪いいため 5-ALA から効果的にヘムを生合成することができず、前駆体のプロトポルフィリン IX(PpIX)が細胞内に蓄積されます。PpIX は紫色の光を当てると赤色蛍光を発するため、がん細胞を検出することが可能となります。5-ALA はこれまでに、我が国で悪性神経膠腫と筋層非浸潤性膀胱がんの術中診断薬として承認されています。5-ALA を用いたがんの診断や治療の効率を上げるためには、5-ALA から生合成され

る PpIX の細胞内蓄積を高める必要があり、PpIX を細胞外排出する細胞膜トランスポーターの研究が過去 20 年以上に亘って行われてきました。その結果、主要な ABC トランスポーターであり多剤耐性因子 MDR2 としても知られる ABCG2 が PpIX の細胞外排出に働く因子として同定され、PpIX の蓄積量を上昇させるための標的分子として注目を浴びてきました。しかし、その特異的阻害剤では細胞外排出を完全に止めることができないことが分かり、排出メカニズムの全貌の解明が望まれています。一方で、ALA-PDD や ALA-PDT をさまざまな臓器由来のがんに適用できるか否かも分かっておらず、がん研究における重要な課題となっています。

【成果の要点】

本研究では、がん研究所がん化学療法センターが樹立した JFCR39 がん細胞株パネルを用いて、さまざまな由来臓器のがん細胞株における 5-ALA を投与した時の PpIX の産生と蓄積について調べるとともに、PpIX の排出に働く細胞膜分子を探索しました。その結果、調べた 9 臓器由来 39 細胞株のすべてで PpIX の産生と蓄積、細胞外放出が観察されました。また PpIX の細胞外排出量は、ABCG2 の発現量とはよい相関を示しませんでした。細胞のエンドサイトーシスとエキソサイトーシスに機能するダイナミン 2 の発現量とよい相関を認めました。そこで、ダイナミン 2 の GTPase 活性阻害剤を 5-ALA と併用することによる PpIX の細胞内蓄積量への影響を調べた結果、顕著な上昇が確認されました。以上のことから、PpIX は ABC トランスポーターである ABCG2 に加え、ダイナミン 2 によるエキソサイトーシスにより細胞外に排出されることが示されました。

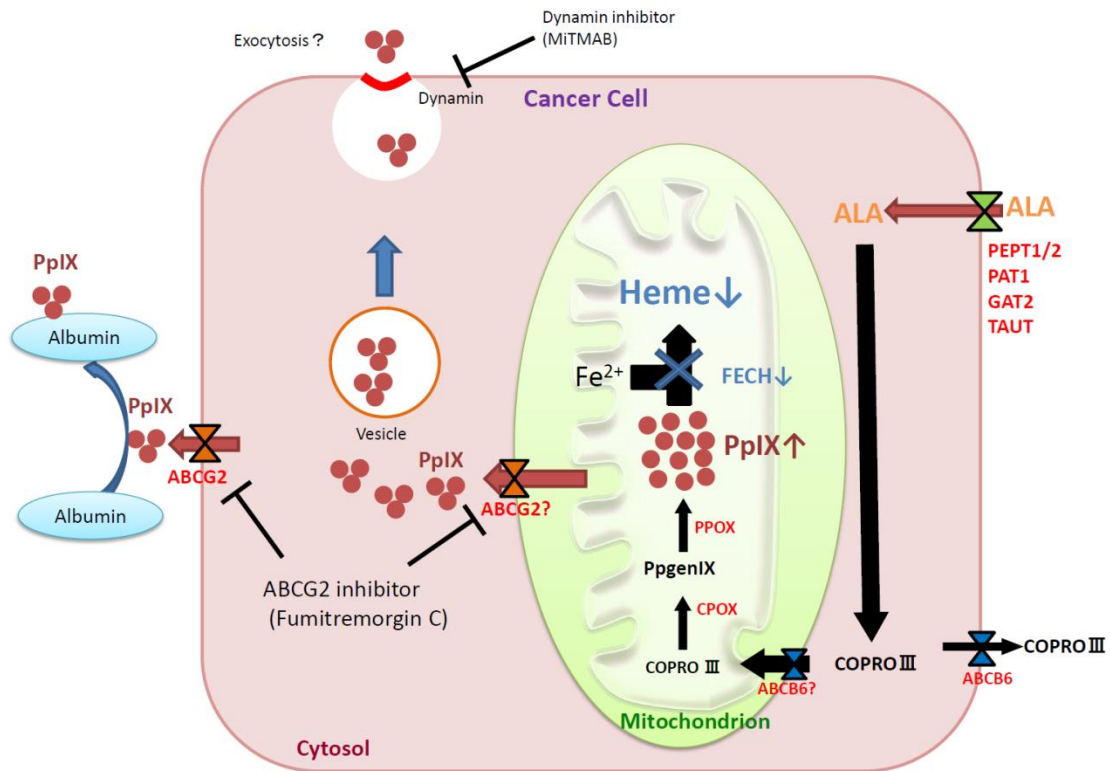


図1 がん細胞が取り込んだ 5-ALA から生合成される PpIX の細胞外排出のメカニズム

【今後の展開と社会へのインパクトやアピールポイント】

ABCG2 やダイナミン 2 の特異的阻害剤で、安全性の高い医薬品としての化合物が開発されれば、それらを用いることによりがん細胞内での PpIX の蓄積を高めて、5-ALA を用いた光線力学診断や治療の効率を高めることが可能となり、5-ALA の投与量も減じて、より副作用の少ない安全な診断と治療の開発に繋がることが期待されます。また、本研究成果から、肺がんや胃がん、乳がん、大腸がんなど、あらゆる臓器由来のがんに 5-ALA を用いた光線力学診断や治療が応用できる可能性が示されました。

【発表論文】

論文タイトル : Mechanistic study of PpIX accumulation using the JFCR39 cell panel revealed a role for dynamin 2-mediated exocytosis

著者 : Yuya Kitajima¹, Takuya Ishii¹, Takeo Kohda¹, Masahiro Ishizuka¹, Kanami

Yamazaki², Yumiko Nishimura², Tohru Tanaka¹, Shingo Dan^{2*} and Motowo Nakajima^{1*}

1. SBI Pharmaceuticals Co., Ltd.

2. Division of Molecular Pharmacology, Cancer Chemotherapy Center, Japan Foundation for Cancer Research

*責任著者

雑誌名 : *Scientific Reports* (2019) 9: 8666.

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44981-y>

【参考文献】

1. Ishizuka, M. et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy. *Int Immunopharmacol.* 11, 358-365 (2011)
2. Inoue, K. et al. Oral 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized, double-blind, multicentre phase II/III study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 12, 193-200 (2015).
3. Hagiya, Y. et al. Pivotal roles of peptide transporter PEPT1 and ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCG2 in 5-aminolevulinic acid (ALA)-based photocytotoxicity of gastric cancer cells in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 9, 204-214 (2012)
4. Dan, S. et al. An Integrated Database of Chemosensitivity to 55 Anticancer Drugs and Gene Expression Profiles of 39 Human Cancer Cell Lines. *Cancer Res.* 62, 1139-1147 (2002)
5. Yamori T. Panel of human cancer cell lines provides valuable database for drug discovery and bioinformatics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 52 Suppl 1, S74-79 (2003)

【内容に関するお問い合わせ】

<研究に関すること>

がん研究会がん化学療法センター分子薬理部

部長 旦 慎吾

TEL: 03-3520-0111 FAX: 03-3570-0484 E-mail: molpharm@jfcr.or.jp

SBI ファーマ株式会社

取締役執行役員 C S O 中島 元夫

TEL: 03-6229-6020 FAX: 03-3589-0761 E-mail: motnakaj@sbigroup.co.jp

<がん研究会に関すること>

がん研究会 広報課 E-mail: kouhouka@jfcr.or.jp

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31 TEL: 03-3570-0775

<S B I ファーマ株式会社に関すること>

SBI ファーマ株式会社 経営管理本部経営企画部

〒106-6020 東京都港区 1-6-1 泉ガーデンタワー20F

Tel: 03-6229-0095 FAX: 03-3589-0761 E-mail: info_ala@sbigroup.co.jp