

コレステロールエステル化酵素を 標的とした抗がん薬

同志社大学 生命医科学部

医生命システム学科

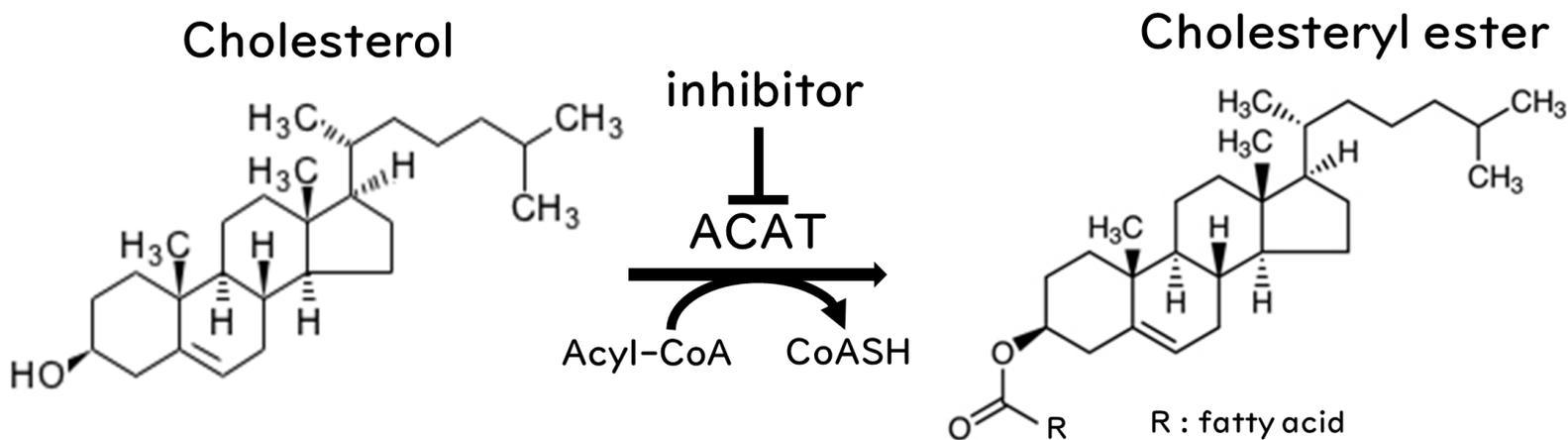
教授 浦野 泰臣

2025年2月25日

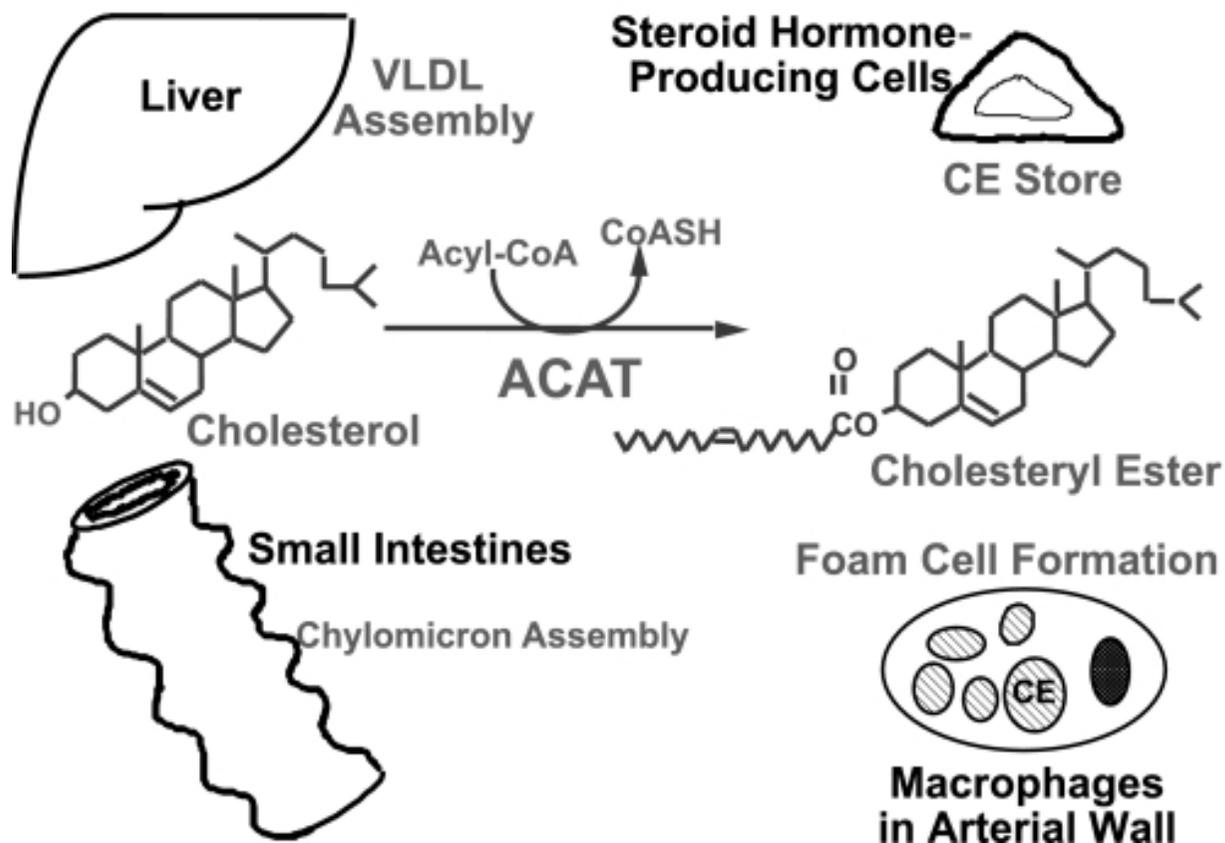
Acyl-Coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT/SOAT)

【ACATについて】

- ・ コレステロールをコレステロールエステルに変換する酵素
- ・ ACAT1とACAT2の2つのアイソザイムがある
 - ・ ACAT1：生体内の多くの組織に広く分布
 - ・ ACAT2：小腸と肝臓に特異的に発現している



ACATの生理的、病理的な役割

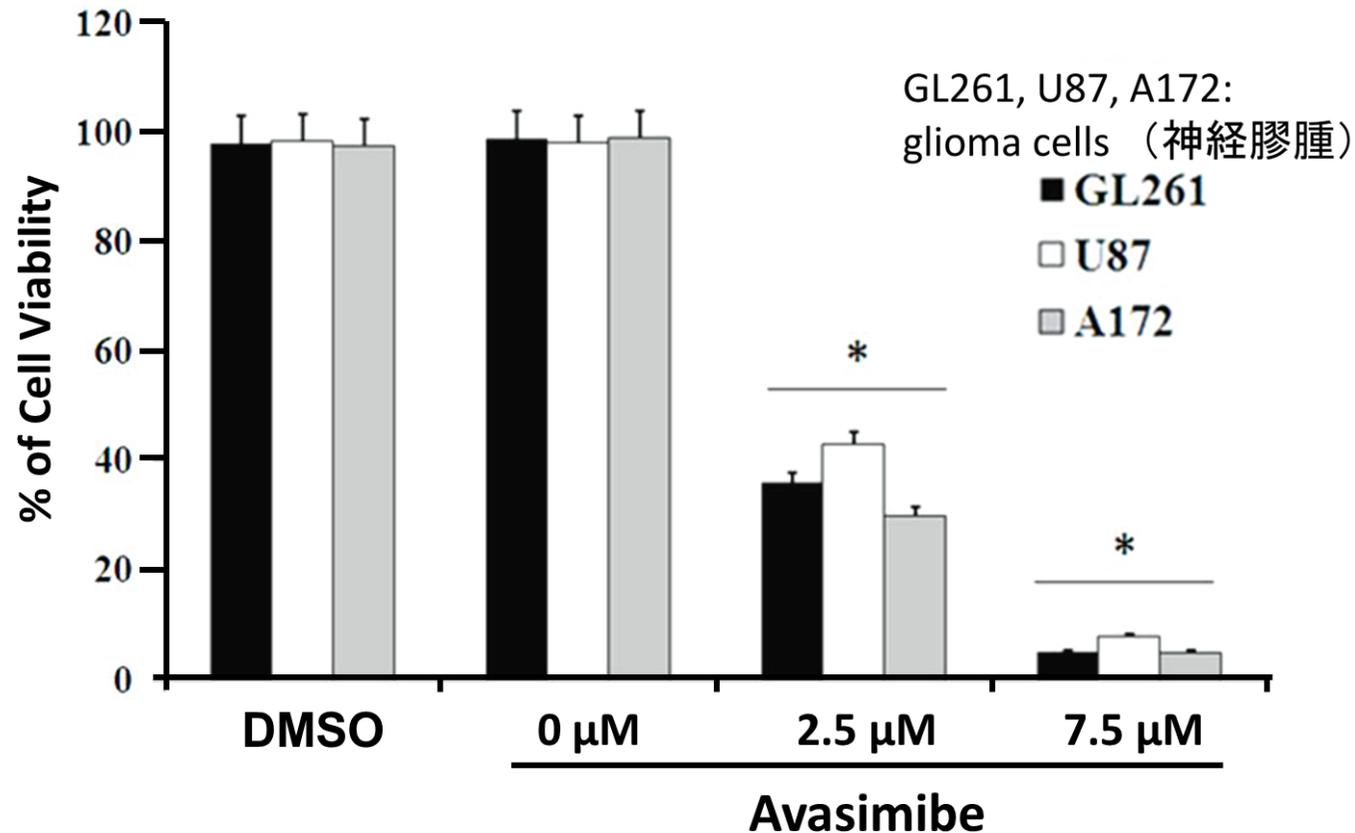


TY Chang, Y Urano, et al, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009, 297, E1-E9.

- 肝臓や小腸でリポタンパク質中のcholesteryl ester (CE)を形成する。
- ステロイド形成組織においてステロイドホルモン形成のためのCEの貯蔵に寄与する。
- マクロファージにおいてCEが蓄積すると泡沫化が進み、動脈硬化の初期段階に寄与する。
- ACAT阻害剤は動脈硬化治療薬としてヒト臨床試験が行われたが、有効な治療効果が得られなかった。

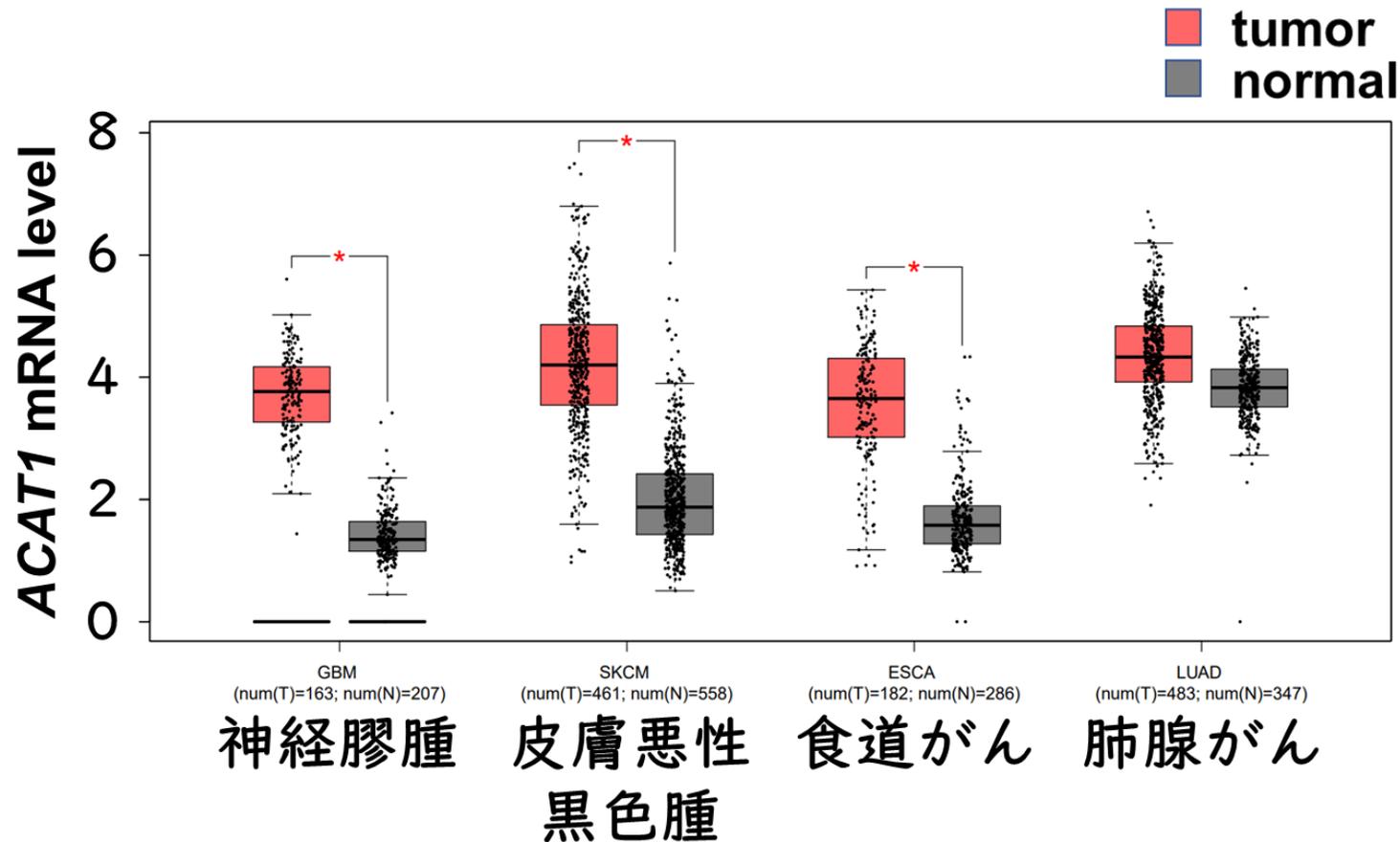
ACAT阻害剤は神経膠腫がん細胞の増殖を抑制する

Bemlih S., et al, *Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor Avasimibe affect survival and proliferation of glioma tumor cell lines.*, *Cancer Biol Ther.*, 9 (2010)より改変

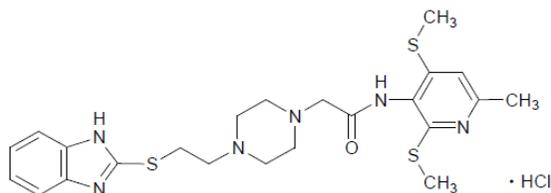


複数のヒトのがん種のがん組織で ACAT1 の発現量が有意に上昇している

がんの遺伝子発現データベースGEPiA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) を利用した ACAT1 mRNA 発現量解析



本研究で用いたACAT阻害剤

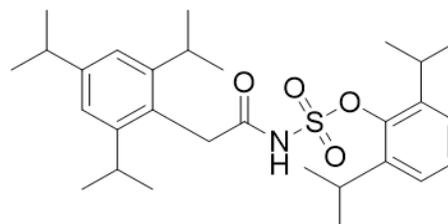


K-604

興和株式会社

ACAT1選択的

IC₅₀	ACAT1	0.45 μM
	ACAT2	102.85 μM



CI-1011
(Avasimibe)

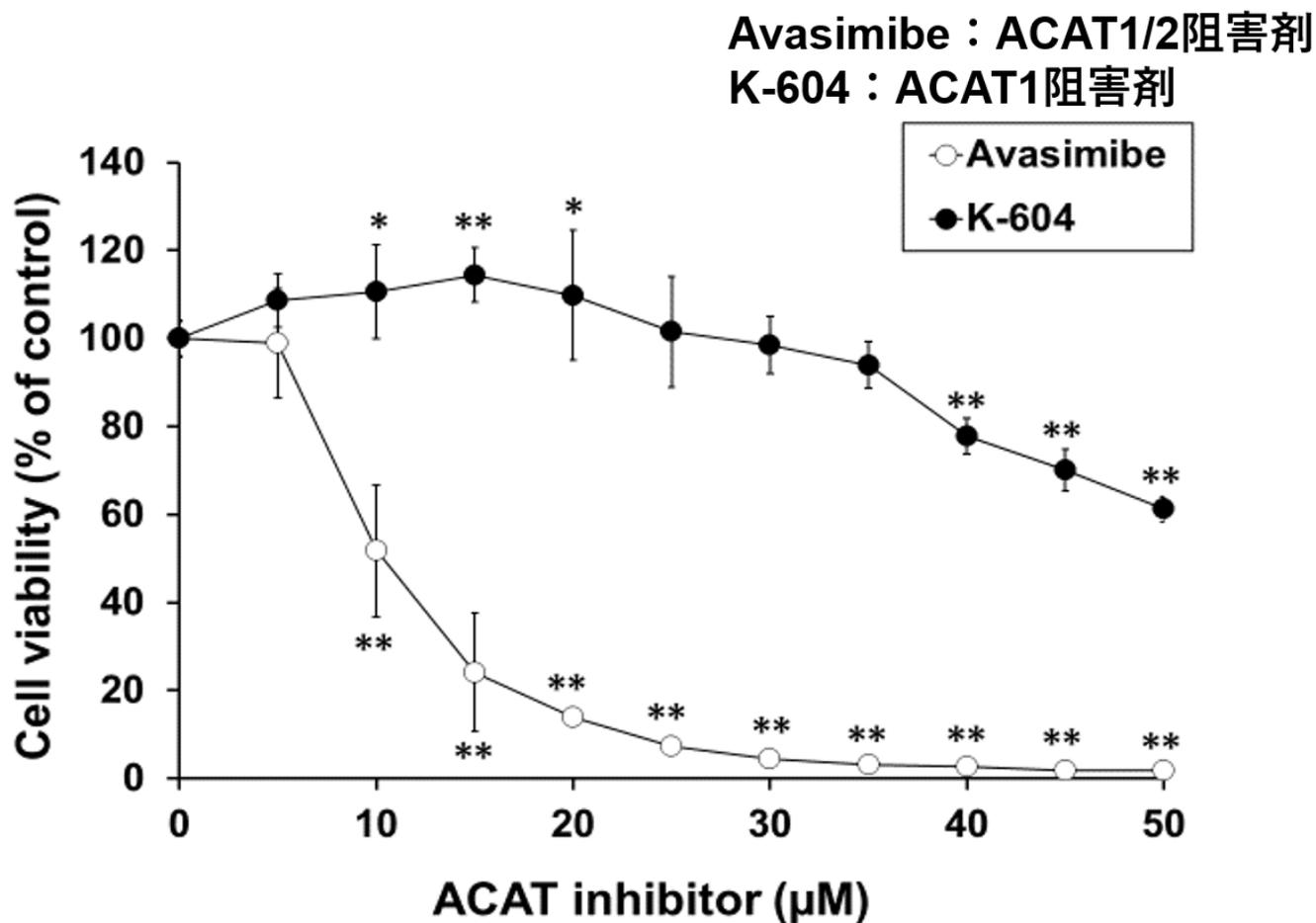
Pfizer

非選択的

18.72 μM
19.11 μM

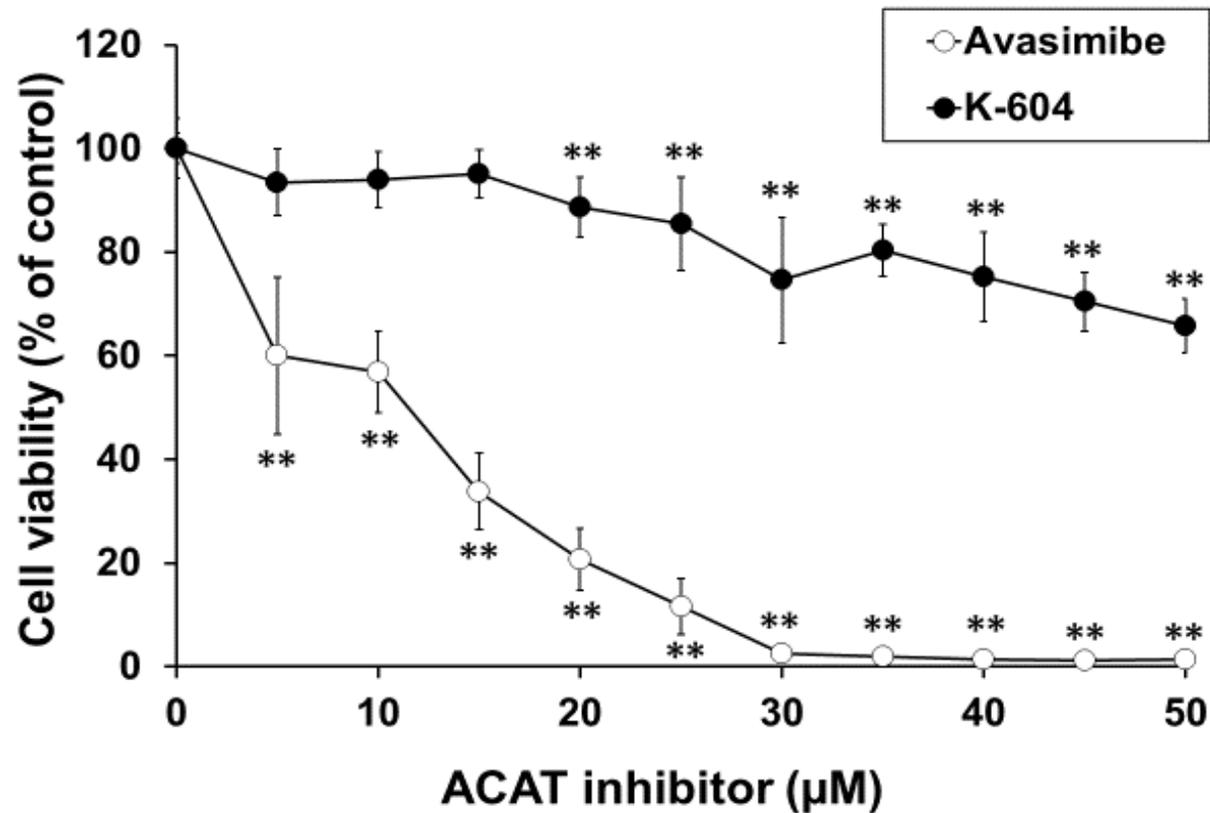
Atherosclerosis, 191,
290-297, 2007

ACAT阻害剤はマウスメラノーマ細胞 (B16F10) の増殖を抑制した

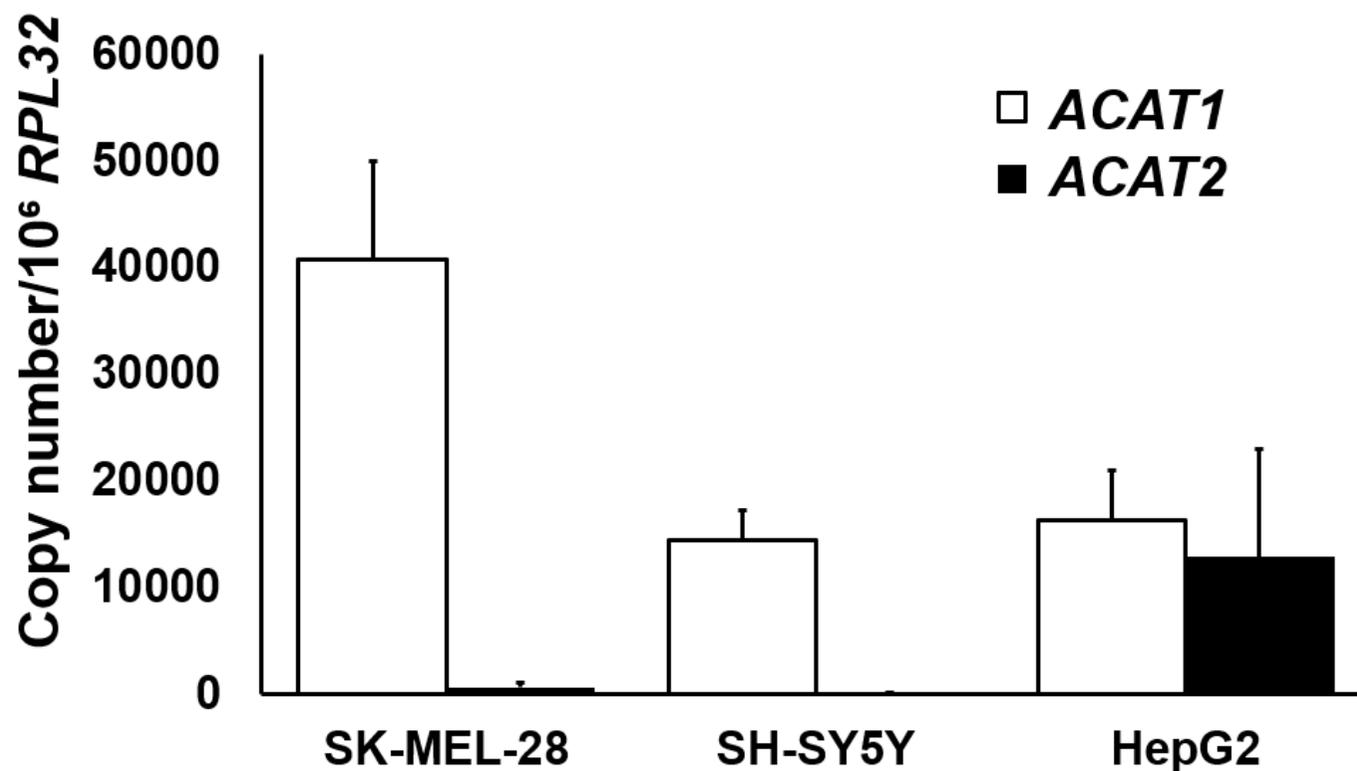


(n=5 × 3, mean ± S.D., *p<0.05, **p<0.01 versus vehicle (0 μM), Tukey Kramer, ANOVA)

ACAT阻害剤はヒトメラノーマ細胞 (SK-MEL-28) の増殖を抑制した



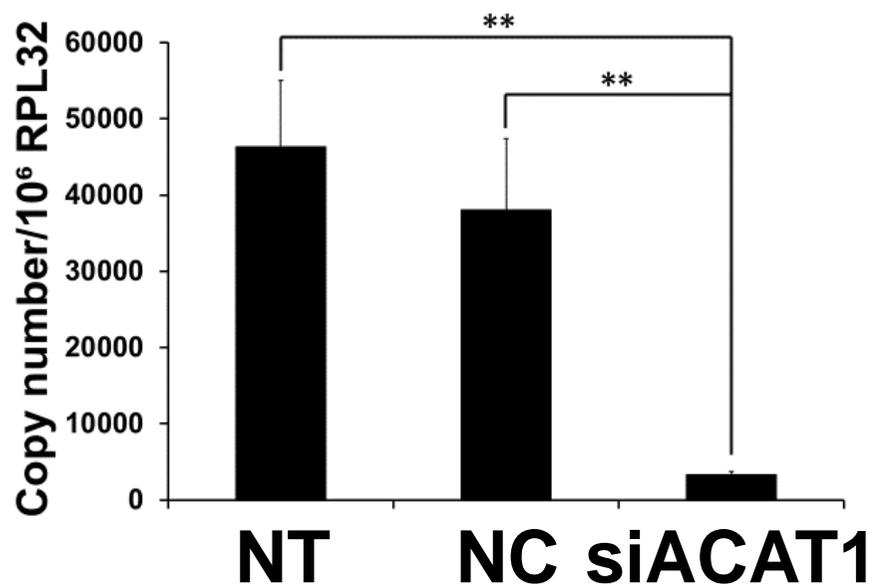
SK-MEL-28細胞にはACAT1が主に発現していた
→ACAT1を標的にしたsiRNAによるノックダウンを行う



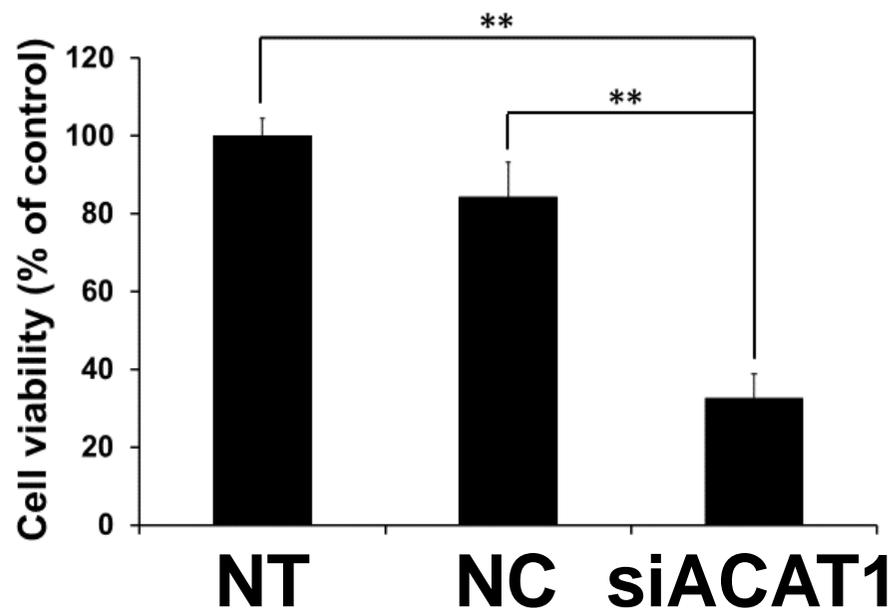
SK-MEL-28: ヒトメラノーマ由来細胞株
SH-SY5Y: ヒト神経芽細胞腫由来細胞株
HepG2: ヒト肝がん由来細胞株

ACAT siRNAによるノックダウンは ヒトメラノーマ細胞 (SK-MEL-28) の増殖を抑制した

ACAT mRNA level



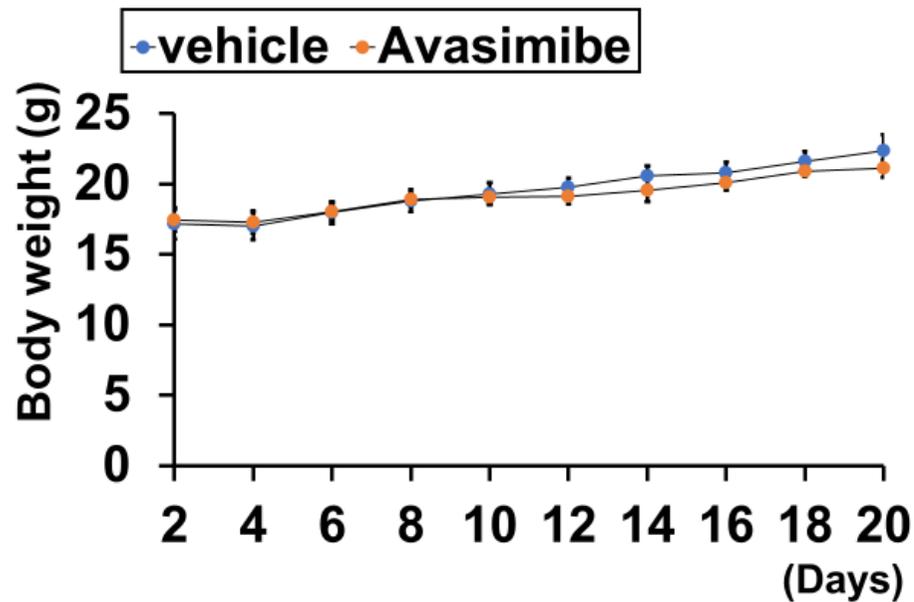
細胞生存率



NT: Non transfection, NC: negative control, siACAT1: ACAT1 siRNA

担癌モデルマウスにおけるAvasimibeの効果

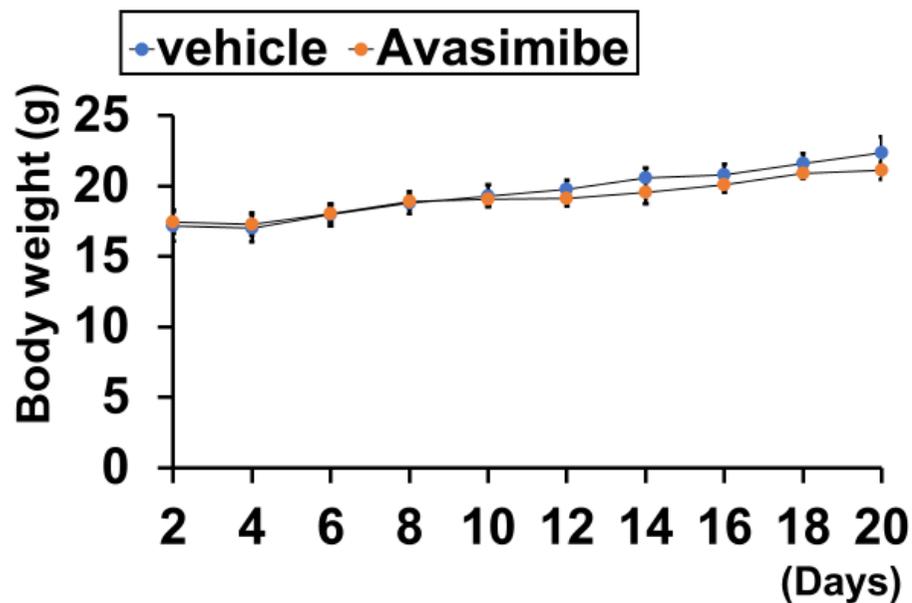
体重変化



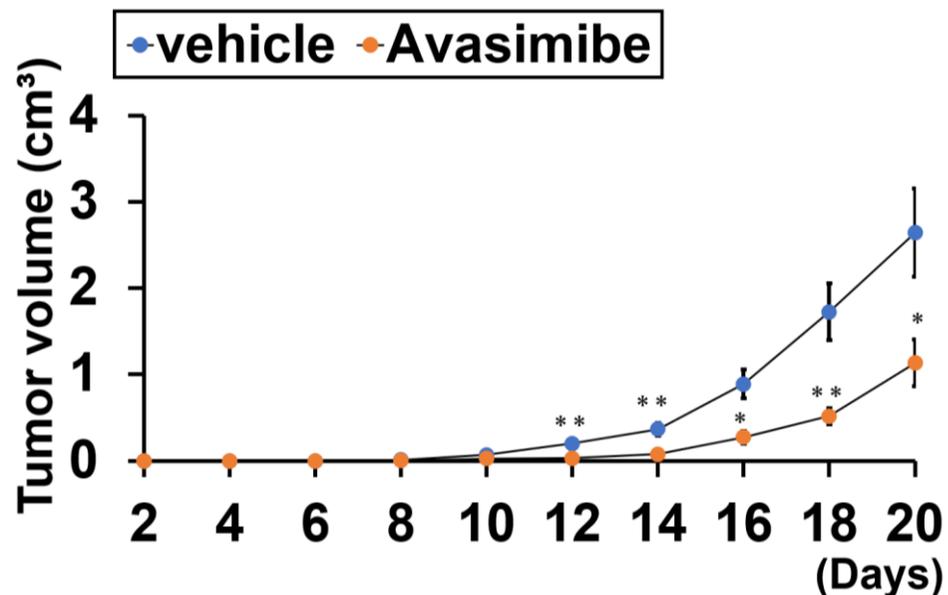
- マウス : C57BL/6NCrSlc mice aged 7 weeks
- B16F10細胞を皮下移植
- Avasimibe (15 mg/kg)を二日おきに一回腹腔内投与3週間継続

モデルマウスにおいてAvasimibeの投与は 悪性黒色腫細胞の腫瘍形成を抑制した

体重変化

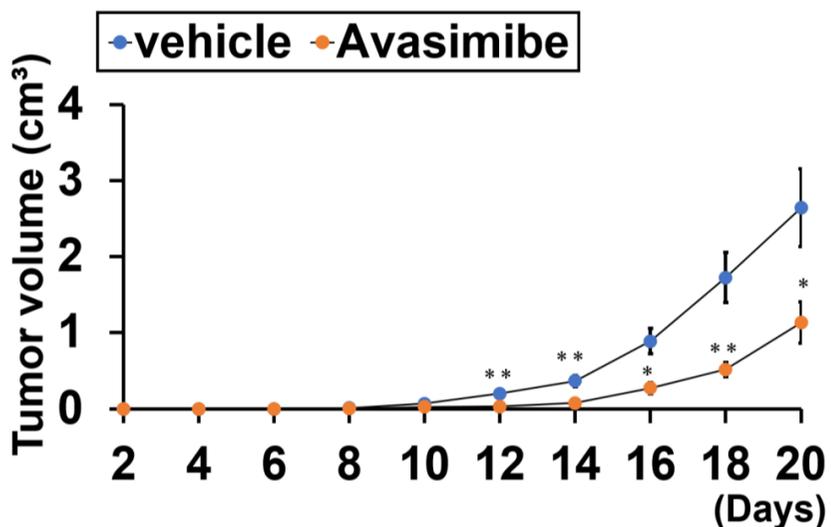


腫瘍体積の変化

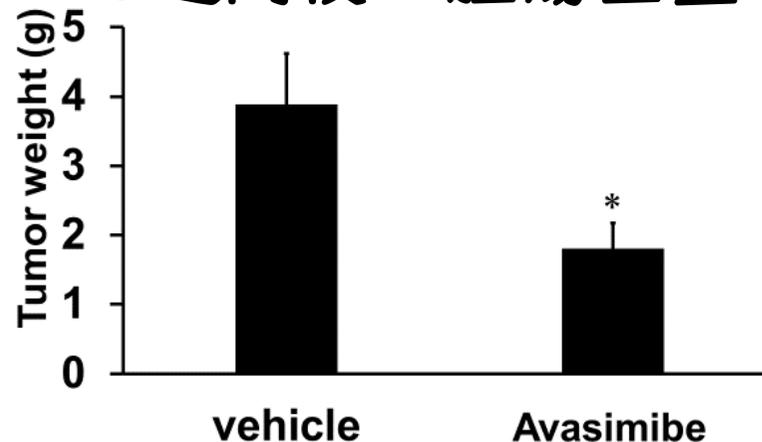


モデルマウスにおいてAvasimibeの投与は 悪性黒色腫細胞の腫瘍形成を抑制した

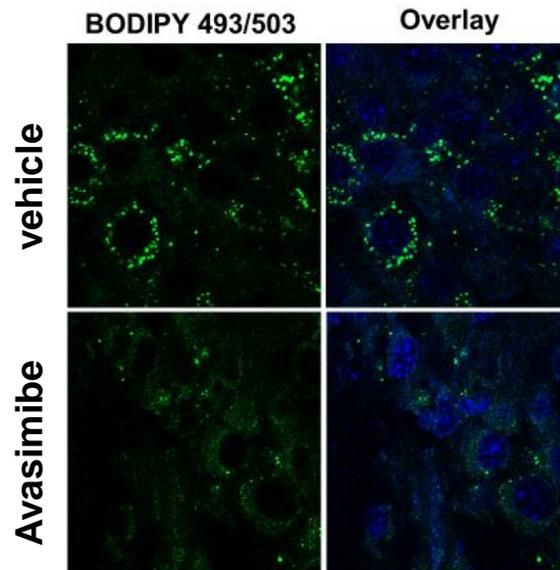
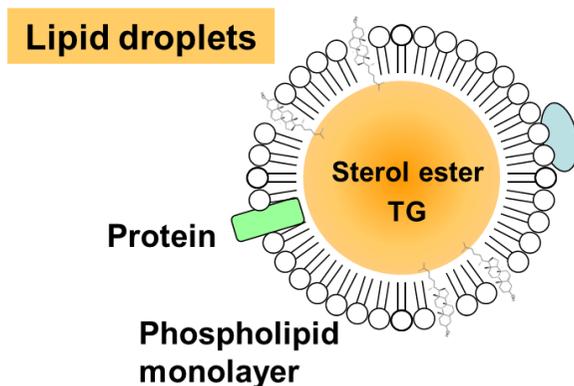
腫瘍体積の変化



3週間後の腫瘍重量

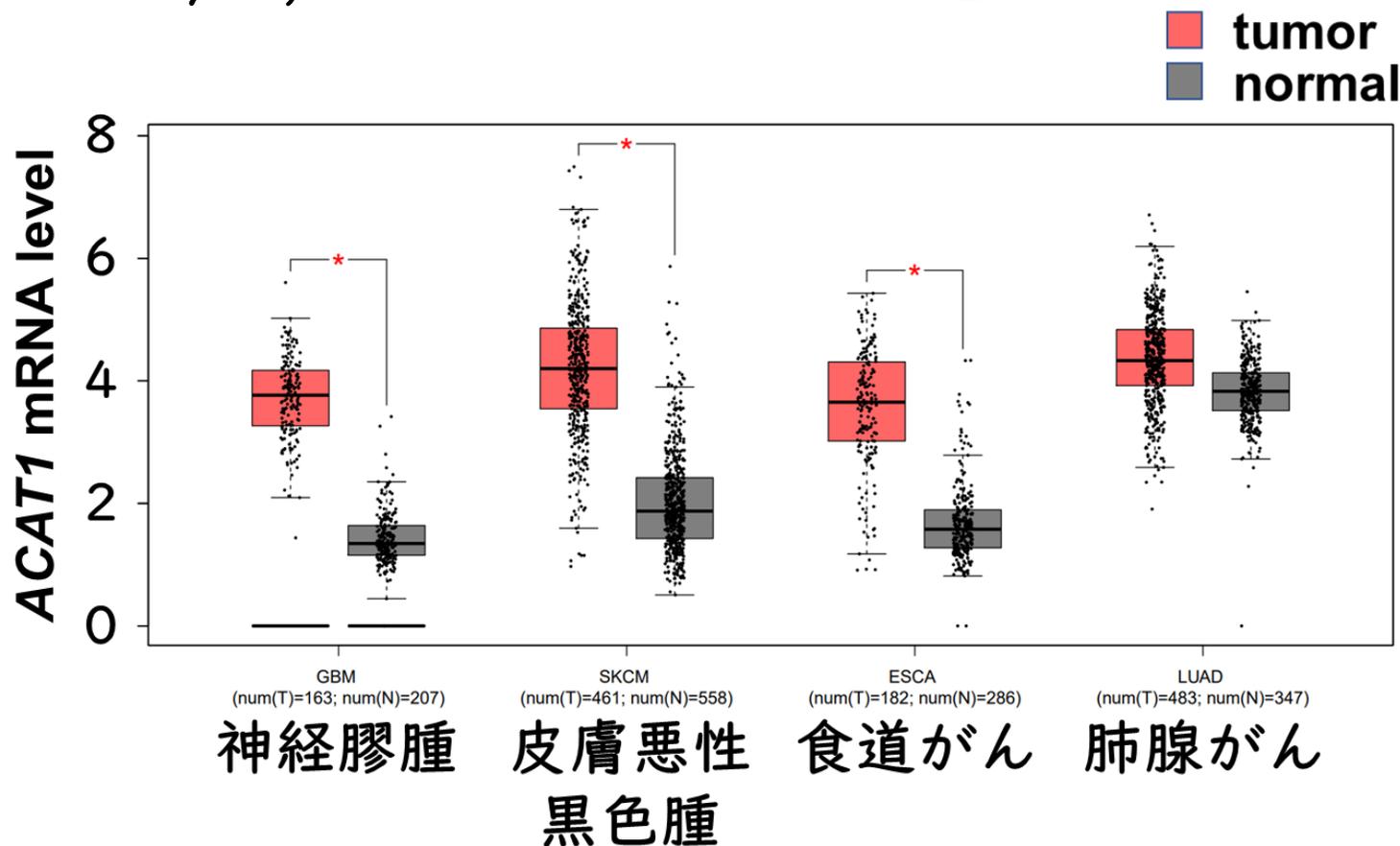


3週間後の腫瘍内脂肪滴

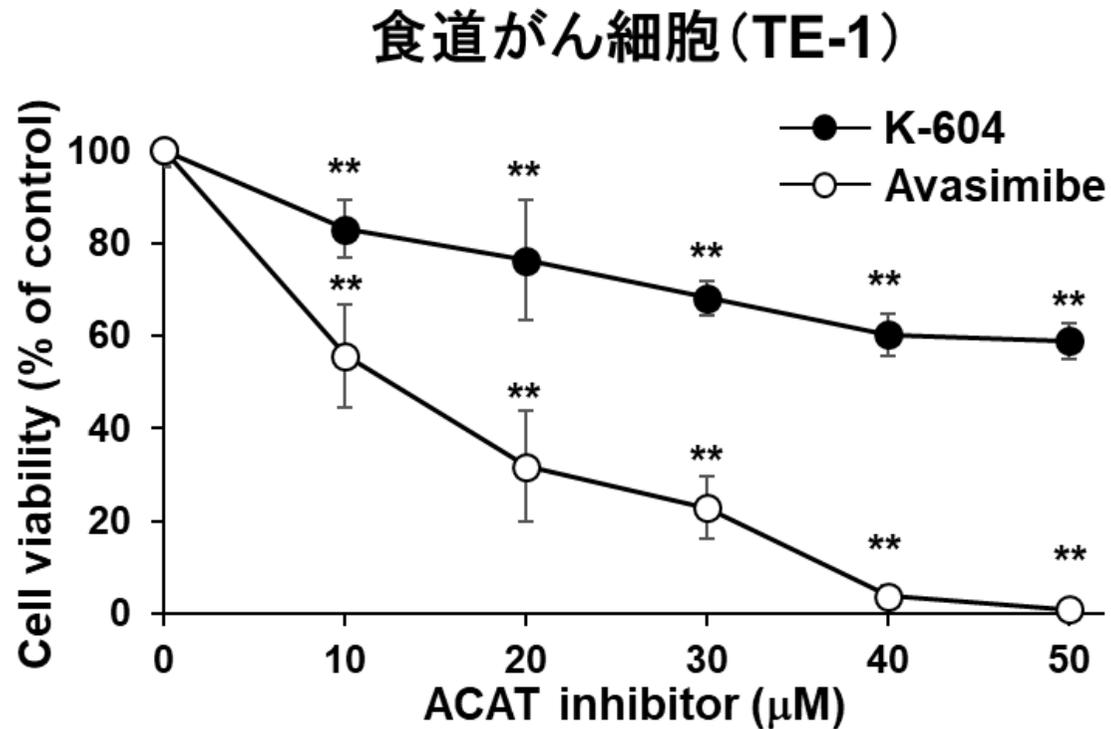


複数のヒトのがん種のがん組織で ACAT1 の発現量が有意に上昇している

がんの遺伝子発現データベースGEPiA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis)を利用した ACAT1 mRNA発現量解析

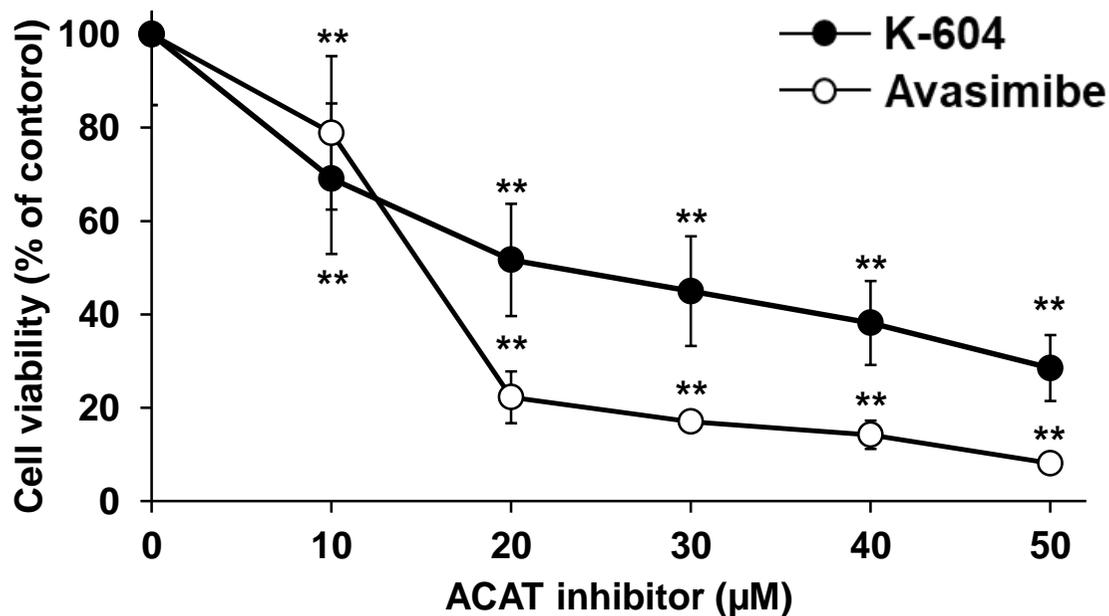


ACAT阻害剤はヒト食道がん細胞 (TE-1) の 増殖を抑制した

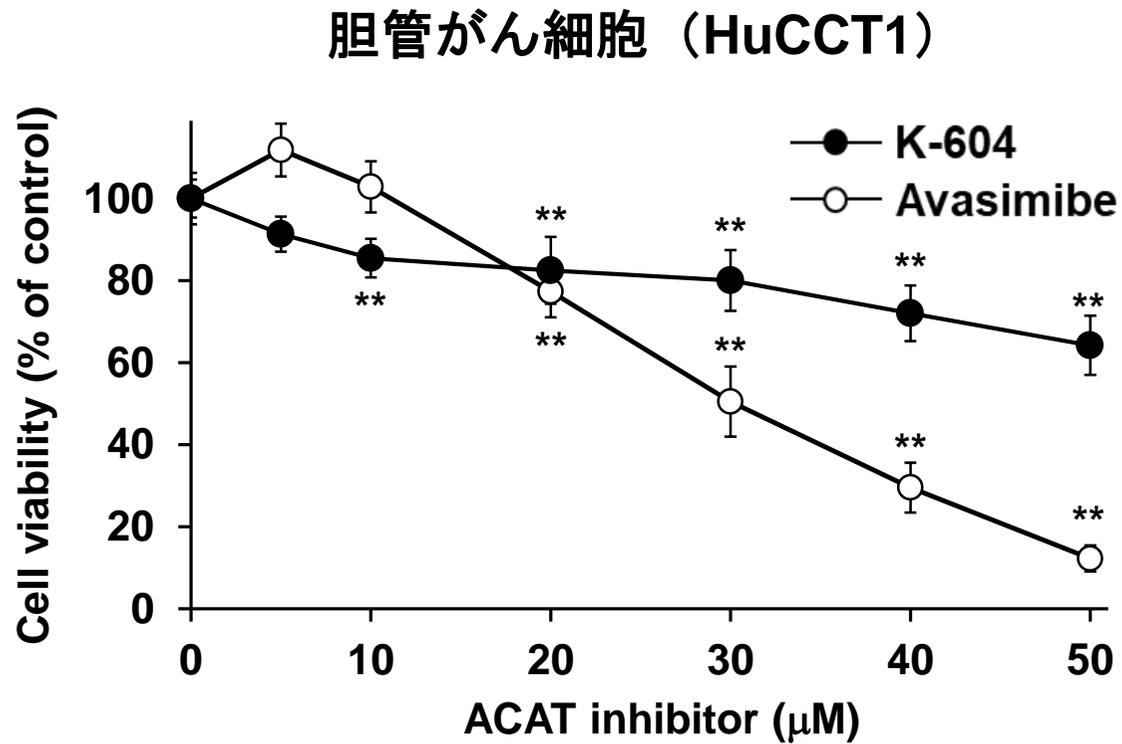


ACAT阻害剤はヒト舌扁平上皮がん細胞 (HSC-3) の増殖を抑制した

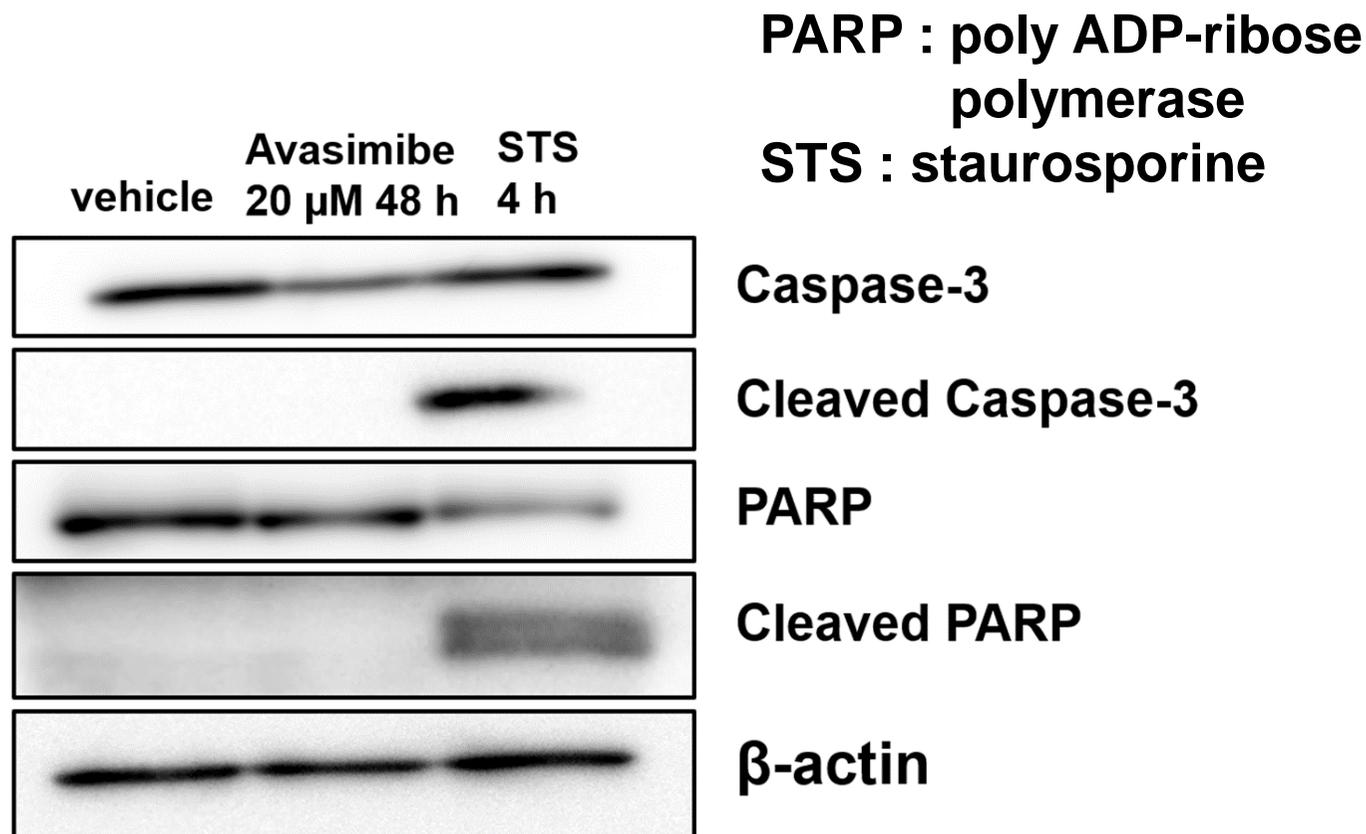
舌扁平上皮がん細胞(HSC-3)



ACAT阻害剤はヒト胆管がん細胞 (HuCCT1) の増殖を抑制した

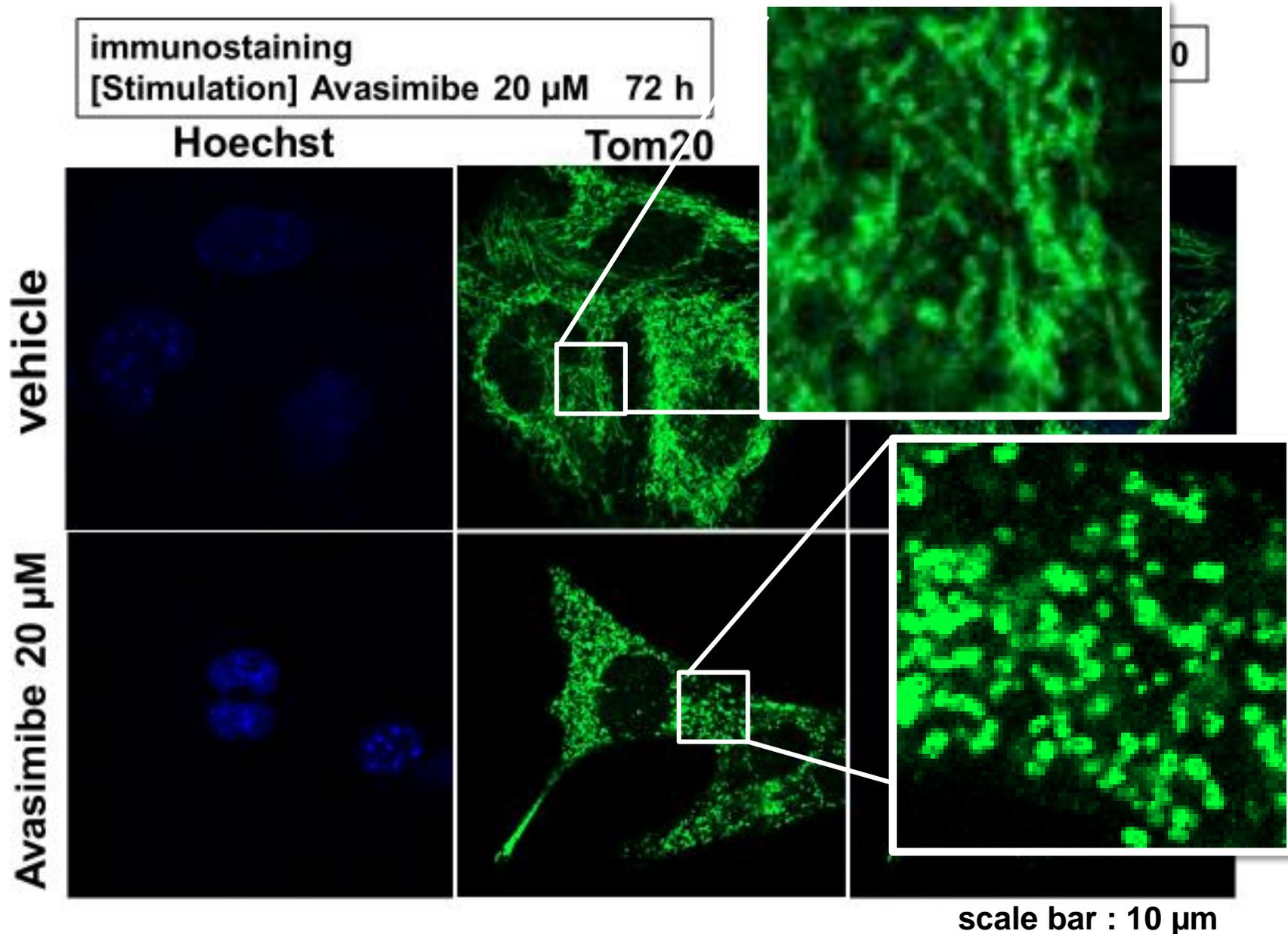


Avasimibeで処理したメラノーマ細胞では カスパーゼ3の活性化は起きていなかった

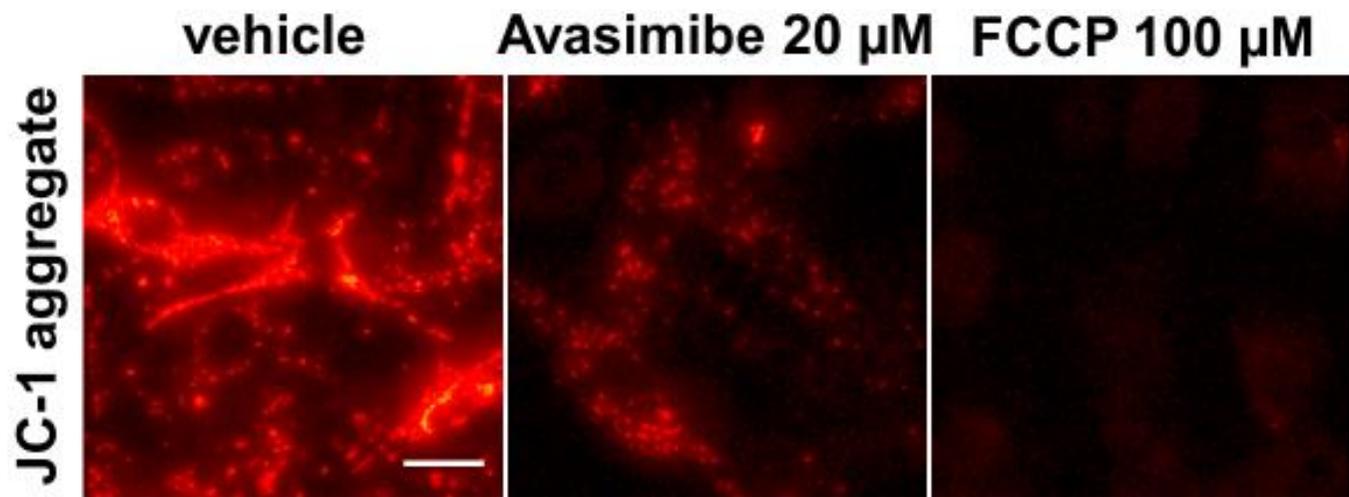


B16F10細胞

ACAT阻害剤はメラノーマ細胞に ミトコンドリアの断片化を引き起こした

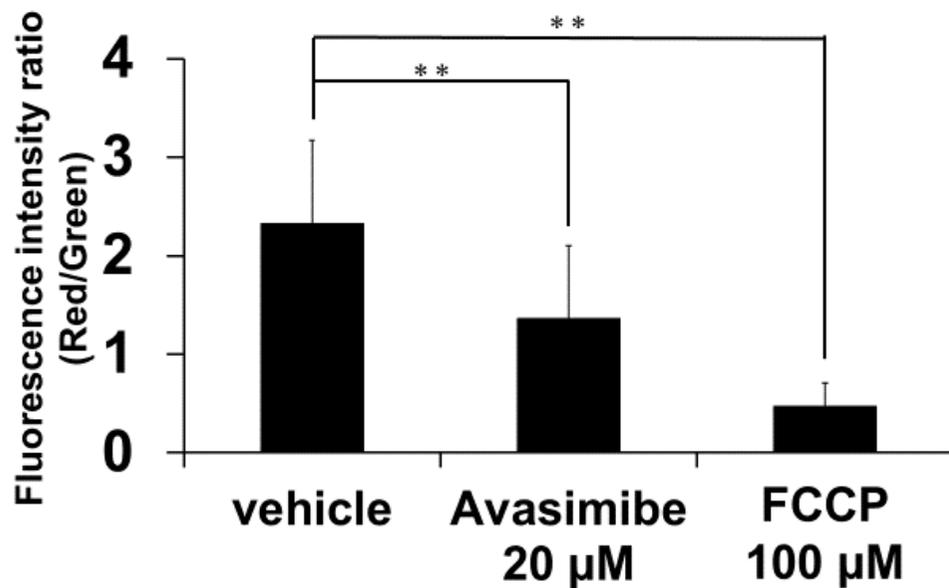


ACAT阻害剤はメラノーマ細胞の ミトコンドリア膜電位を低下させた



FCCP : ミトコンドリア
脱分極剤

scale bar : 20 μ m



本技術の特徴や有意性・従来技術との比較

- ACAT1 mRNAの発現が上がっていたがん種では、ACAT阻害剤やACAT1 siRNAによるACATの機能阻害により、がん細胞増殖が抑制された。
- 担癌マウスモデルにおいても、ACAT阻害剤の投与はコレステロールエステルを減少させ、腫瘍形成を抑制した。
- ACAT1ノックアウトマウスは劇的な表現型は示さずほぼ正常であることから、ACATの機能阻害による副作用は少ないと期待される。
- ACAT阻害剤は臨床試験まで進んだものも多く、既存薬の再開発であるドラッグリポジショニングにより迅速な創薬が可能となる。

今後の課題、企業への期待

- がん細胞に対するACAT阻害剤による増殖抑制機構の解明が必要である。
- 他のがん種においても、モデルマウスを用いた腫瘍形成抑制効果の検証が必要である。
- 既存の抗がん剤との比較や併用による効果の検証も重要である。
- 独自のACAT阻害剤をもつ製薬企業との共同研究
- ドラッグリポジショニングによる創薬に興味をもつ企業との共同研究
- 抗がん剤開発技術をもつ製薬企業との共同研究

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 :
「胆道がん、皮膚がん、食道がん、及び頭頸部扁平上皮がんからなる群より選択される少なくとも1種の予防又は治療剤」
- 出願番号 : 特願2021-174547
- 出願人 : 学校法人同志社
- 発明者 : 浦野泰臣、野口範子、
岩田実姫、金田翼、辻諒介

お問い合わせ先

同志社大学

リエゾンオフィス／知的財産センター

TEL 0774-65-6223

e-mail jt-liais@mail.doshisha.ac.jp