

## がん細胞の凝集機構を標的とした 新規抗がん薬の開発



岐阜薬科大学  
生命薬学大講座 生化学研究室  
五十里 彰

# がんの統計データ

## 日本におけるがんデータ

がんによる死亡者数：38.2万人（2023年）

大腸がんが女性で最多（男女計で第2位）

がんの医療費：4.2兆円（2021年）← 全体の13.1%  
抗がん剤市場：1.2兆円 → 2030年には1.5兆円(予測)

国立がん研究センター

## 世界におけるがんデータ

がんの罹患数：1810万人（2018年）

大腸がんの患者数：180万人（2018年）

がんによる死亡者数：960万人（2018年）

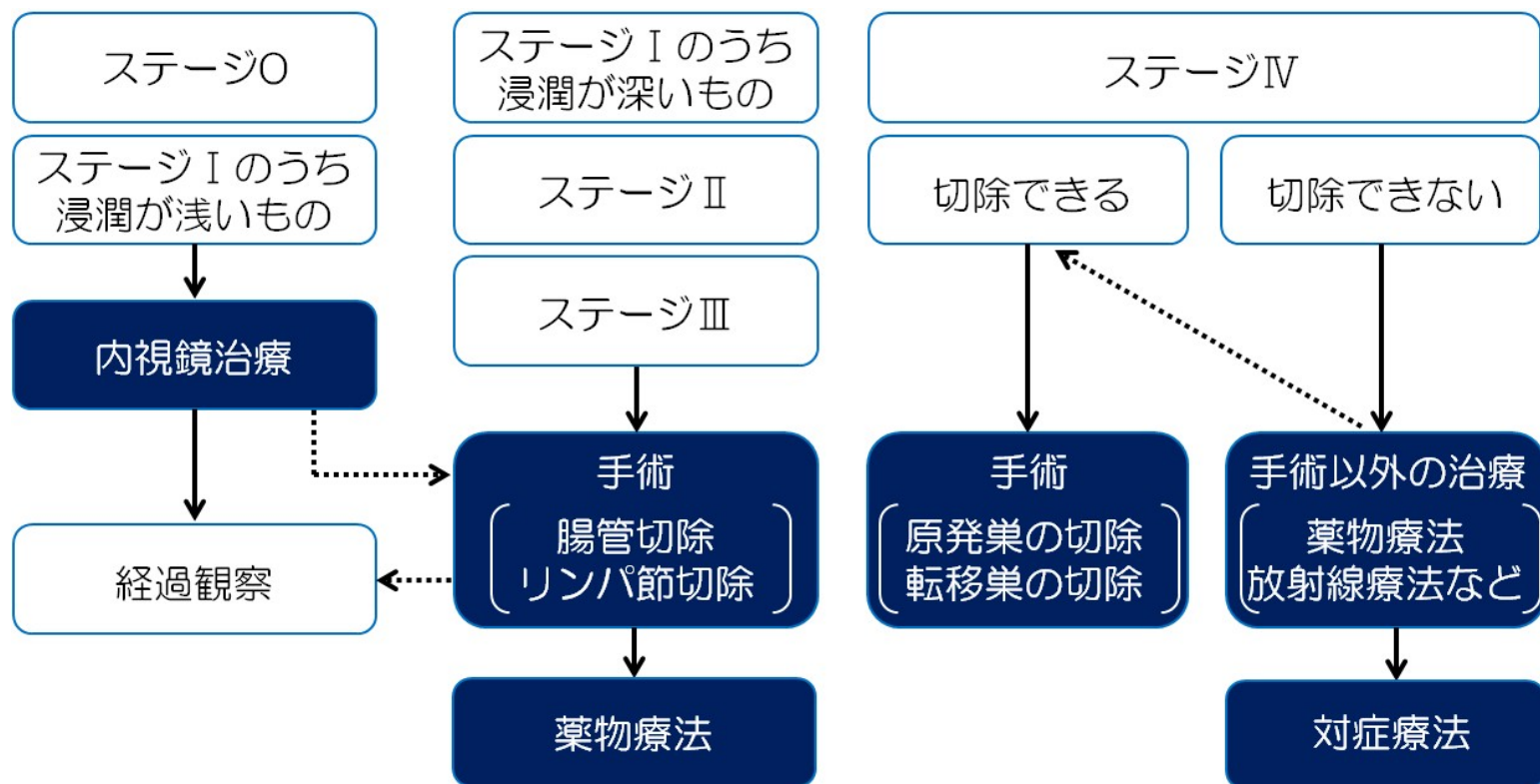
がんの医療費：60兆円

World Cancer Report 2020

# 大腸がんの病期と治療方針

〇期	がんが粘膜内にとどまる
I期	がんが固有筋層にとどまる
II期	がんが固有筋層の外まで浸潤している

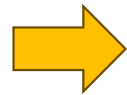
III期	リンパ節転移がある
IV期	血行性転移または腹膜播種がある



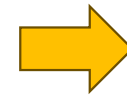
# 大腸がん治療薬 ①

## 一次化学療法

RAS検査  
(*KRAS/NRAS*)

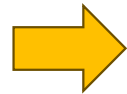


*RAS* 野生型  
(頻度：約50%)

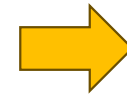


抗EGFR抗体薬

*BRAF* V600E検査

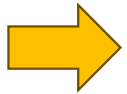


*BRAF* V600E変異  
(頻度：約5%)

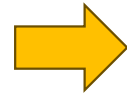


*BRAF*阻害薬  
＋抗EGFR抗体薬

MSI検査

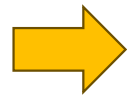


陽性 (MSI-High)  
(頻度：約4%)



免疫チェックポイント阻害薬

HER2検査



陽性  
(頻度：約4%)



抗HER2抗体薬

※ MSI：マイクロサテライト不安定性

## 大腸がん治療薬 ②

### 二次化学療法

FOLFOX\*<sup>1</sup> / CapOX\*<sup>2</sup> + ベバシズマブ

FOLFIRI\*<sup>3</sup> + ベバシズマブ

FOLFOX + セツキシマブ / パニツムマブ

FOLFIRI + セツキシマブ / パニツムマブ

5-FU + LV / カベシタビン + ベバシズマブ

FOLFOXIRI\*<sup>4</sup>

\*<sup>1</sup> フォリン酸 + フルオロウラシル + オキサリプラチン

\*<sup>2</sup> カペシタビン + オキサリプラチン

\*<sup>3</sup> フォリン酸 + フルオロウラシル + イリノテカン

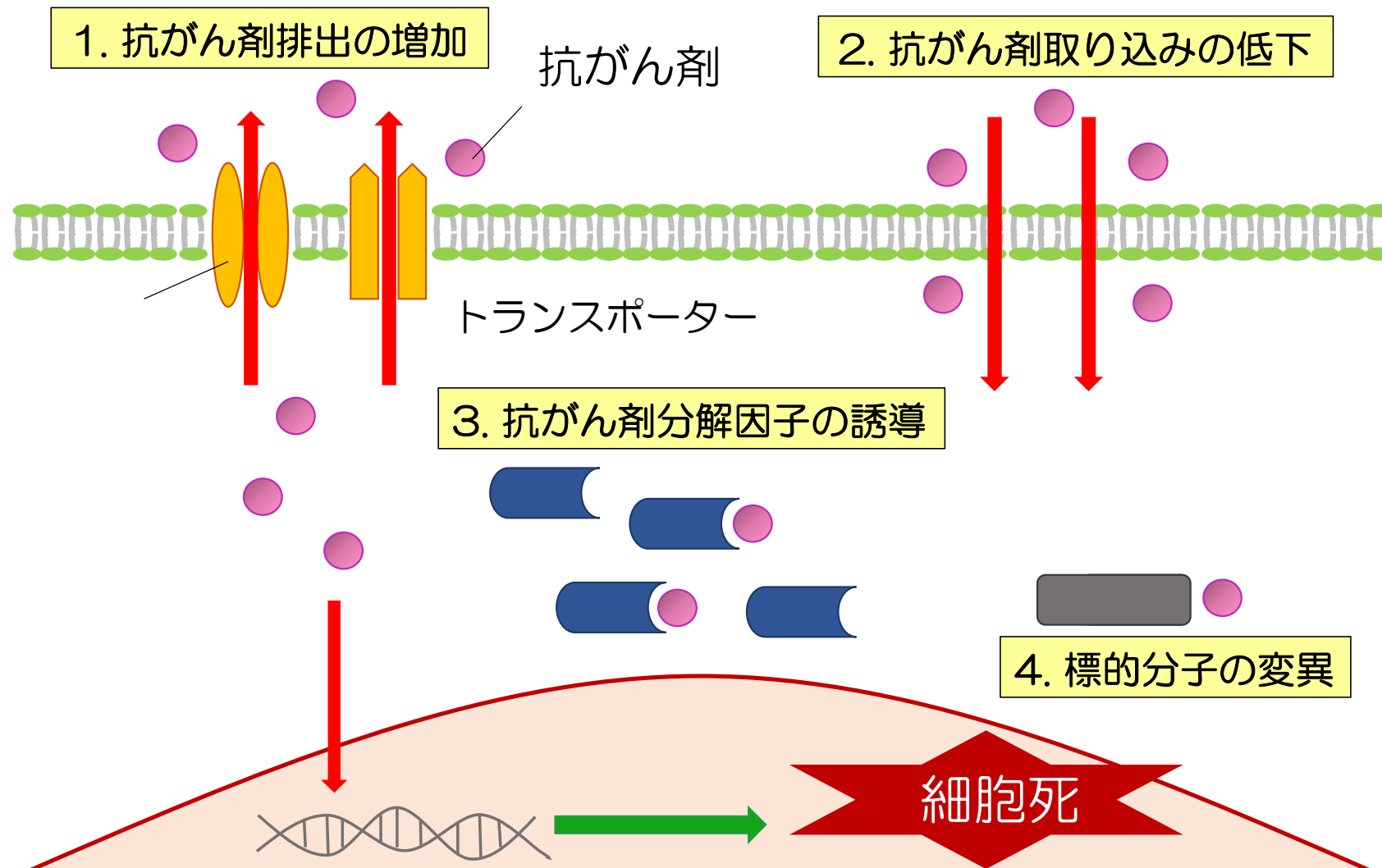
\*<sup>4</sup> フルオロウラシル + レボホリナート + オキサリプラチン + イリノテカン

## 現在のがん薬物療法の課題

1. 既存抗がん剤に対して低感受性がん（難治がん）が存在する
2. 分子標的薬の対象患者が限定される
3. 抗がん剤に対して抵抗性（耐性）を獲得しやすい
4. 抗がん剤抵抗性を改善する治療薬がない
5. がんの再発を予防する薬がない

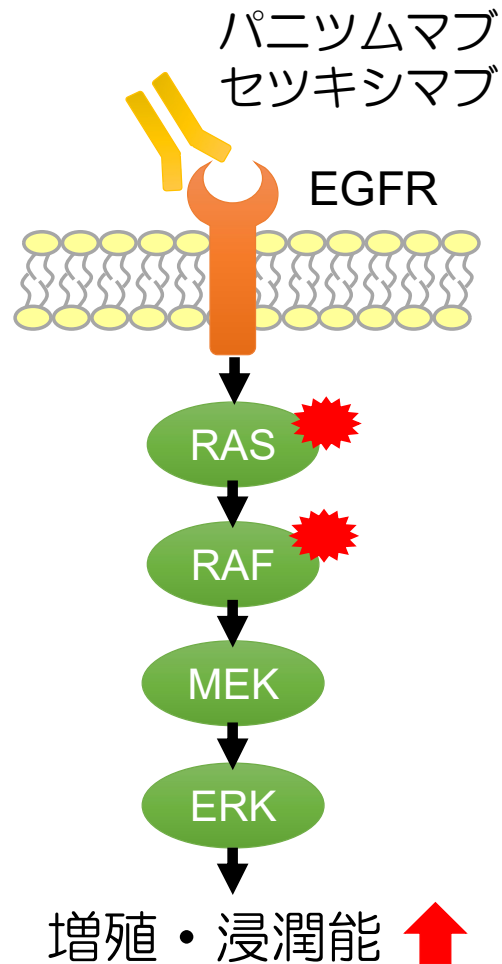
既存の抗がん剤の感受性を回復・亢進させる薬剤が  
治療奏功率を向上させ、医療費の高騰を防ぐ。

# 治療抵抗性の獲得機序



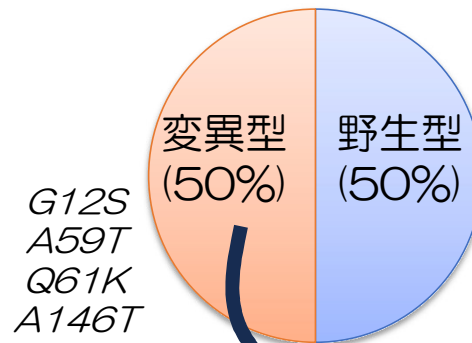
# 分子標的薬の問題点

## 抗EGFR抗体薬

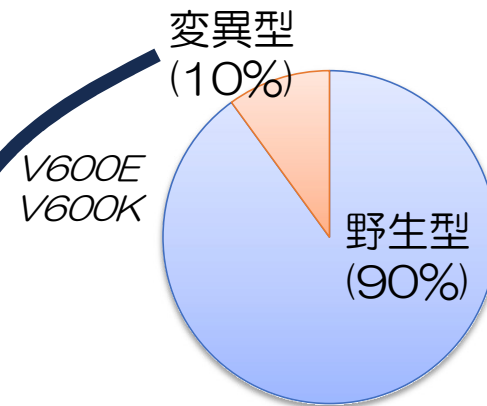


## 遺伝子変異をもつ大腸がん患者の割合

### RAS 遺伝子



### RAF 遺伝子

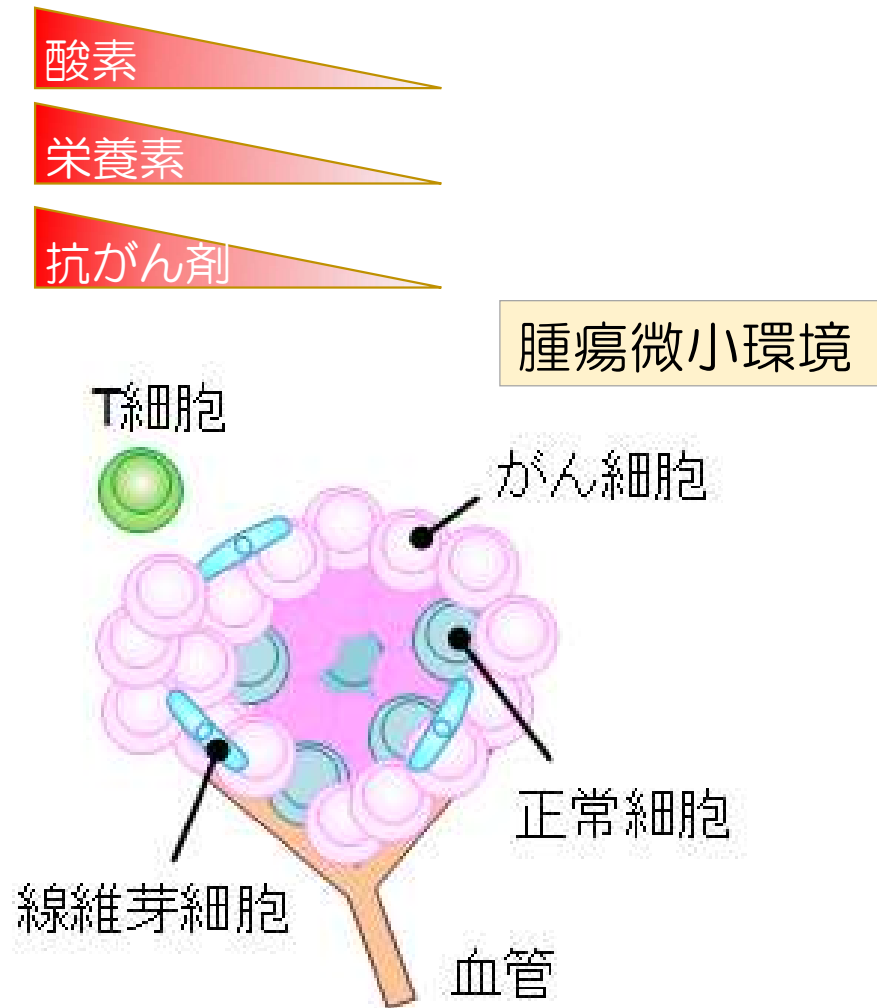


抗EGFR抗体薬の効果がない

*RAS*・*RAF* 遺伝子変異をもつがん細胞にも  
効果のある新たながん治療薬の開発が必要



# がん微小環境の形成による治療抵抗性の獲得



低酸素度の亢進  
低栄養度の亢進  
抗がん剤濃度の低下



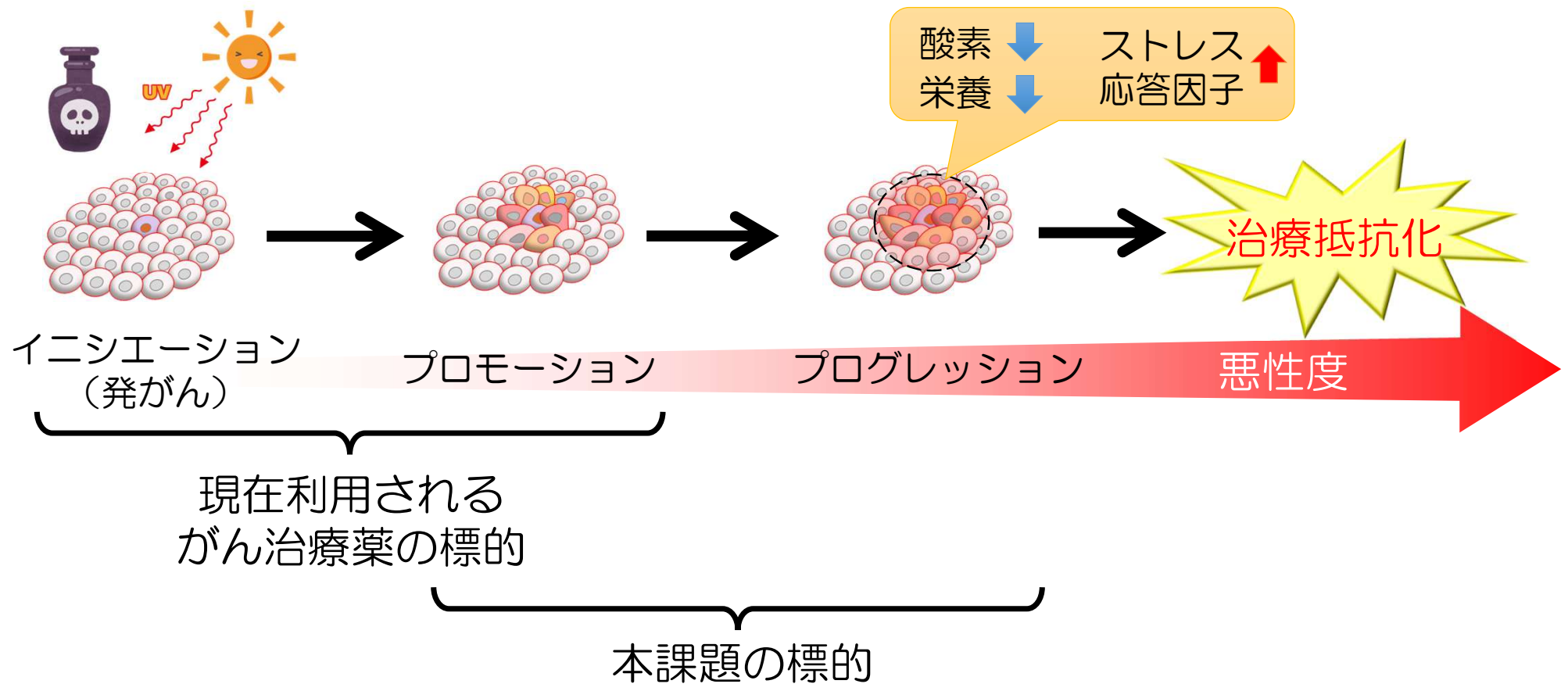
微小環境内部のがん細胞は

- ✓ ストレス環境により薬剤抵抗性が高い
- ✓ 親水性薬剤の透過性が低い
- ✓ 高分子量の薬剤の透過性が低い



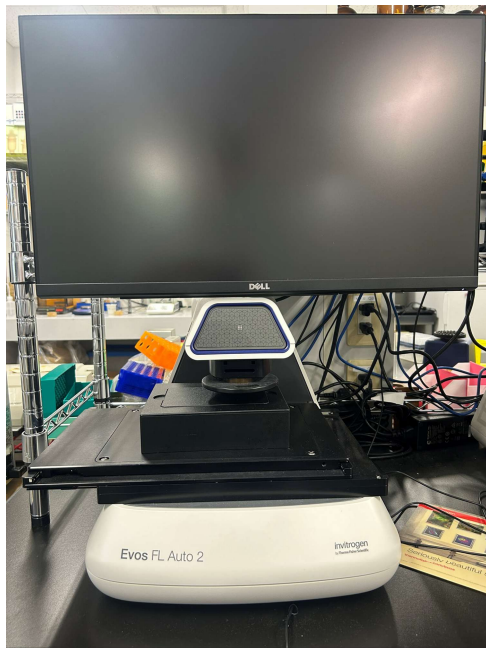
新たな標的分子と薬剤の開発

# 本課題におけるがん治療薬の作用点



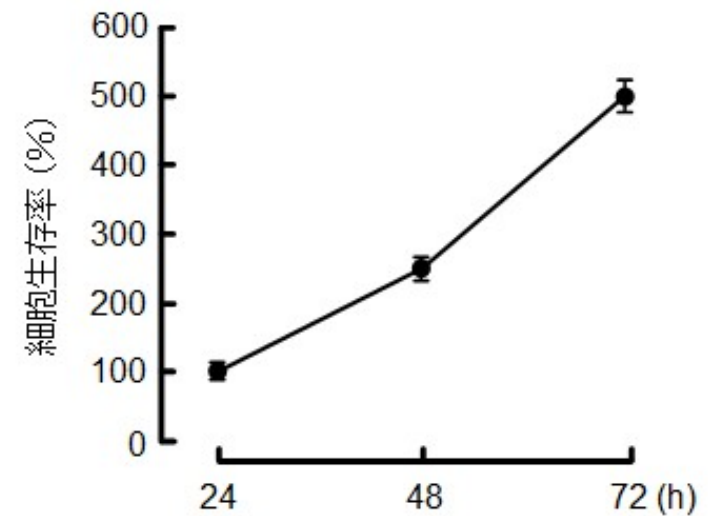
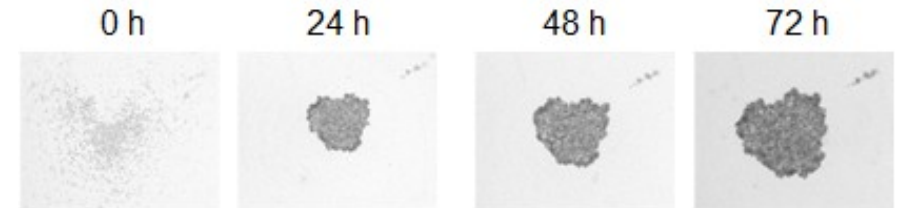
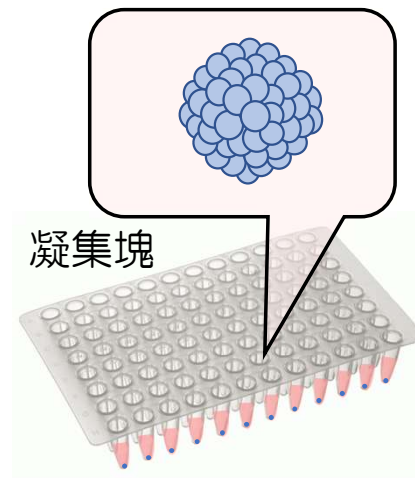
がん細胞の増殖だけでなく、悪性化を予防・改善する  
新たながん治療薬の開発が必要

# 3次元培養によるがん細胞凝集塊の形成



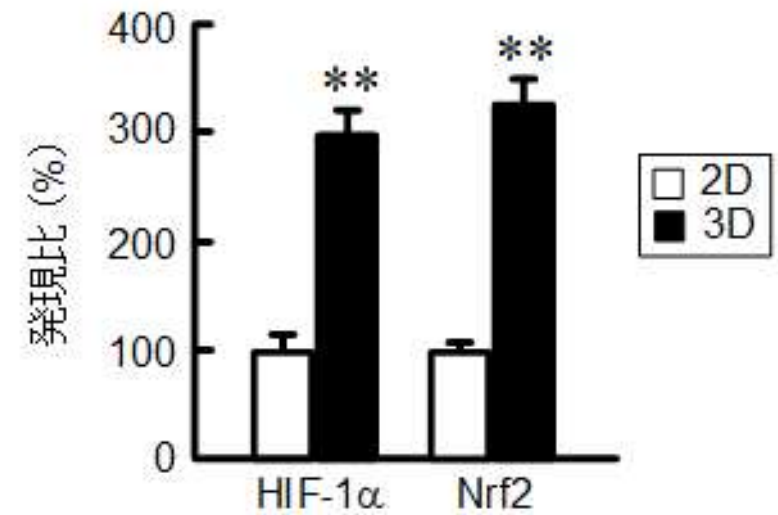
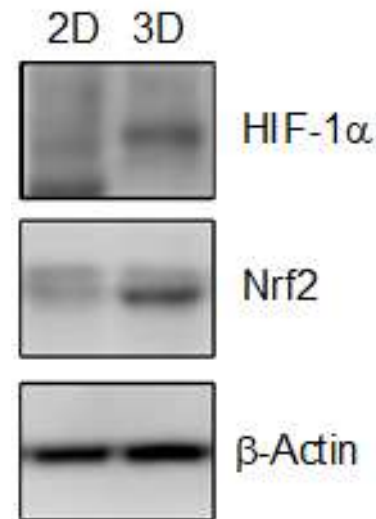
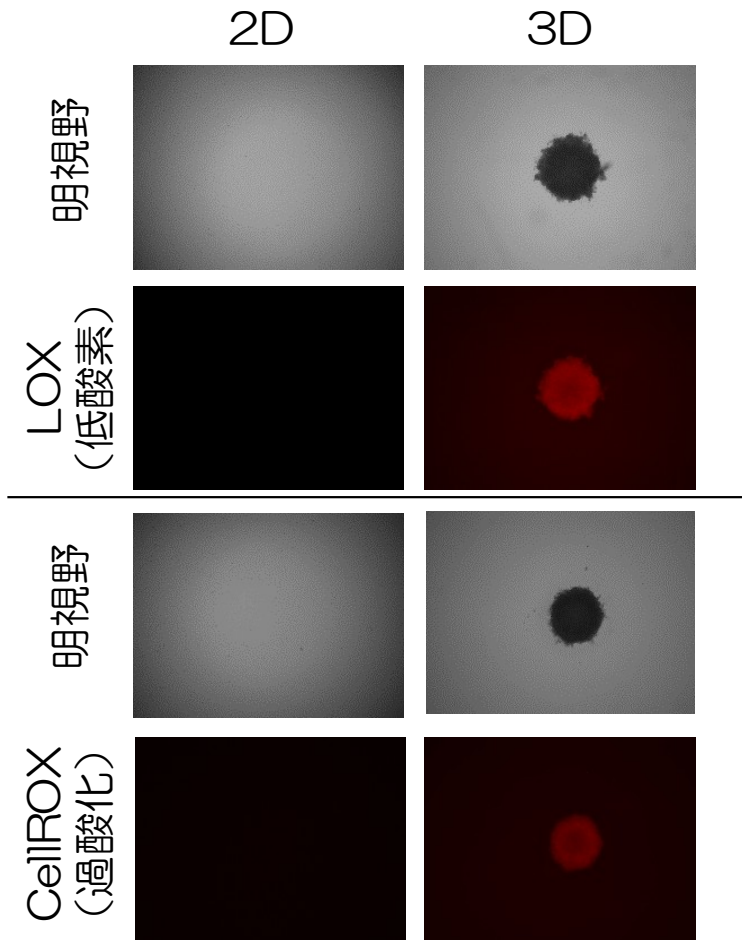
EVOS FL Auto 2 蛍光顕微鏡

DLD-1大腸がん細胞



がん細胞を丸底ウェルプレートで3次元培養すると凝集塊が形成される。

# 凝集塊の形成によるストレスの増大

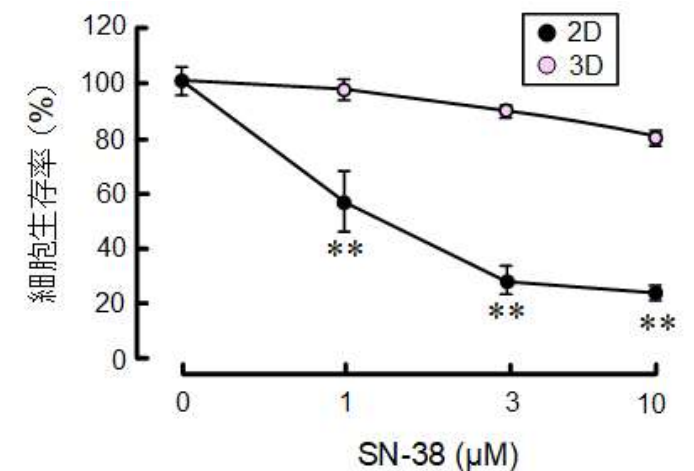
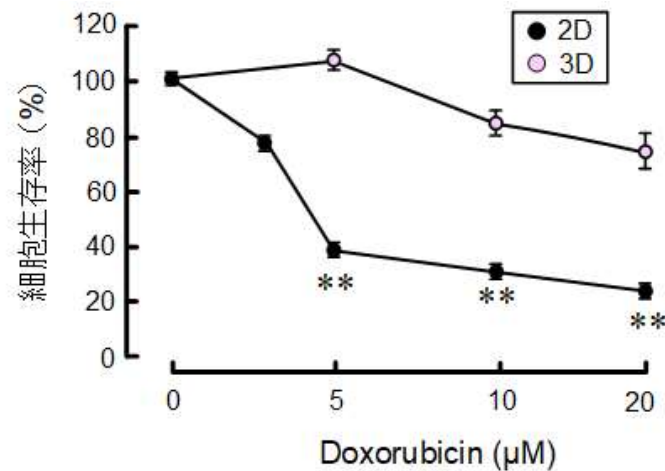
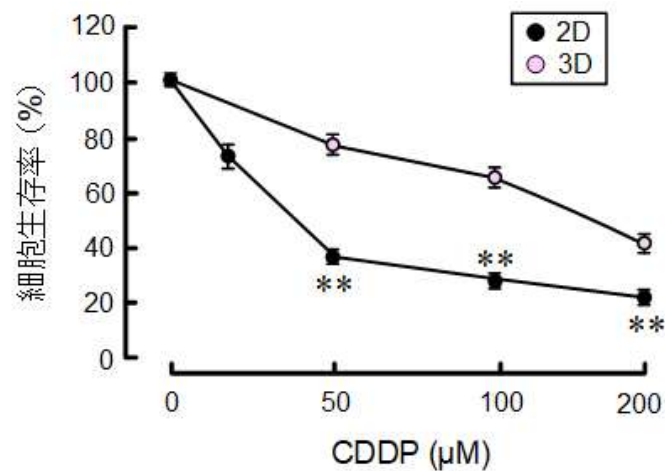


HIF-1α：低酸素ストレスマーカー  
Nrf2：過酸化ストレスマーカー

A549肺腺がん細胞

凝集塊の形成により、低酸素・過酸化ストレスが増大する。

# 凝集塊の形成による抗がん剤感受性の低下



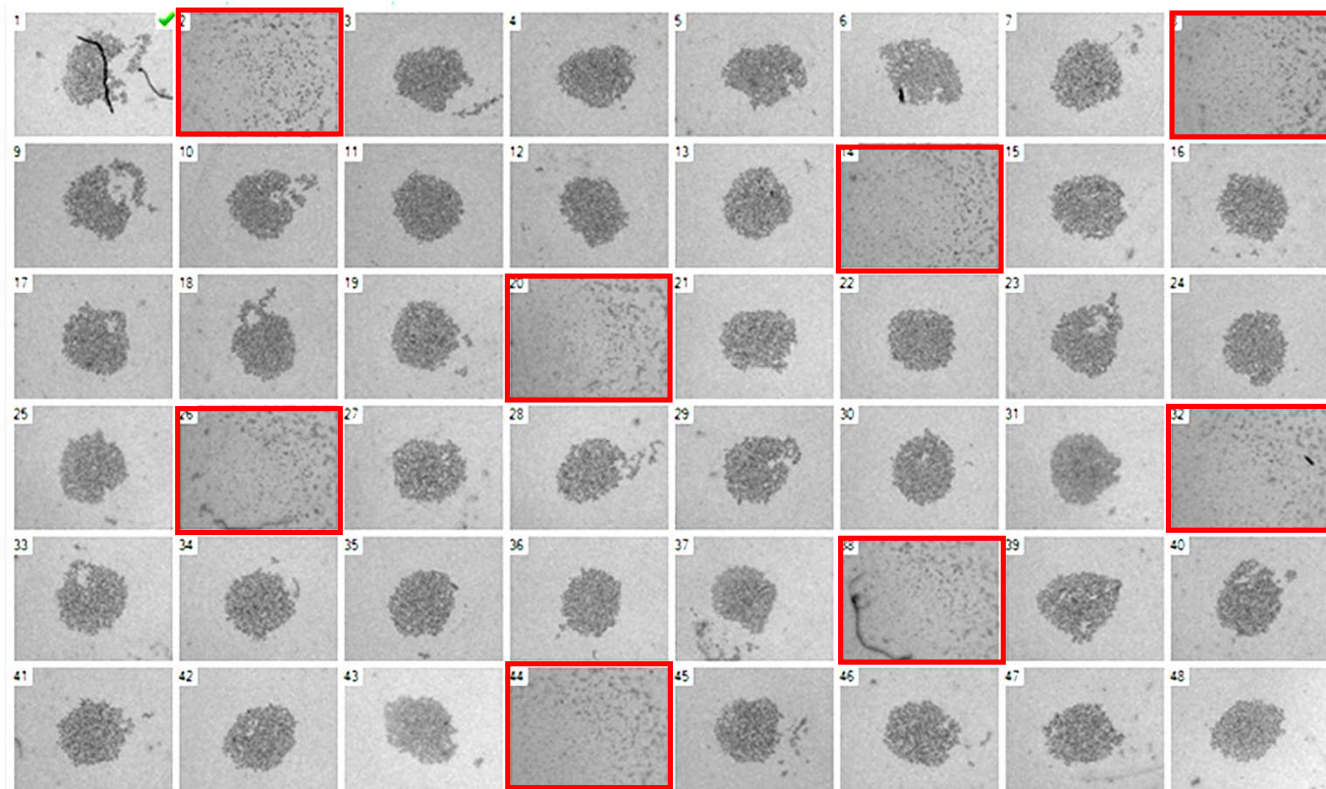
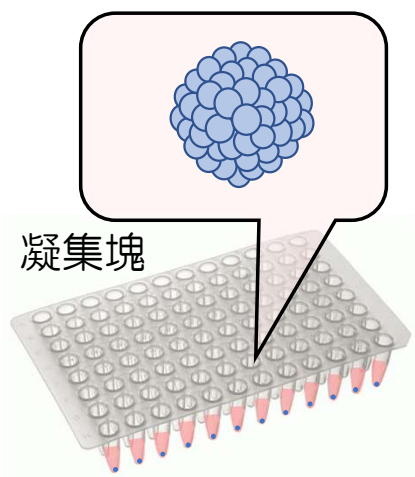
A549肺腺がん細胞

2次元培養細胞に比べ、3次元培養によって凝集塊を形成した細胞では、抗がん剤感受性が低下する。



# がん細胞凝集塊の形成阻害薬の探索

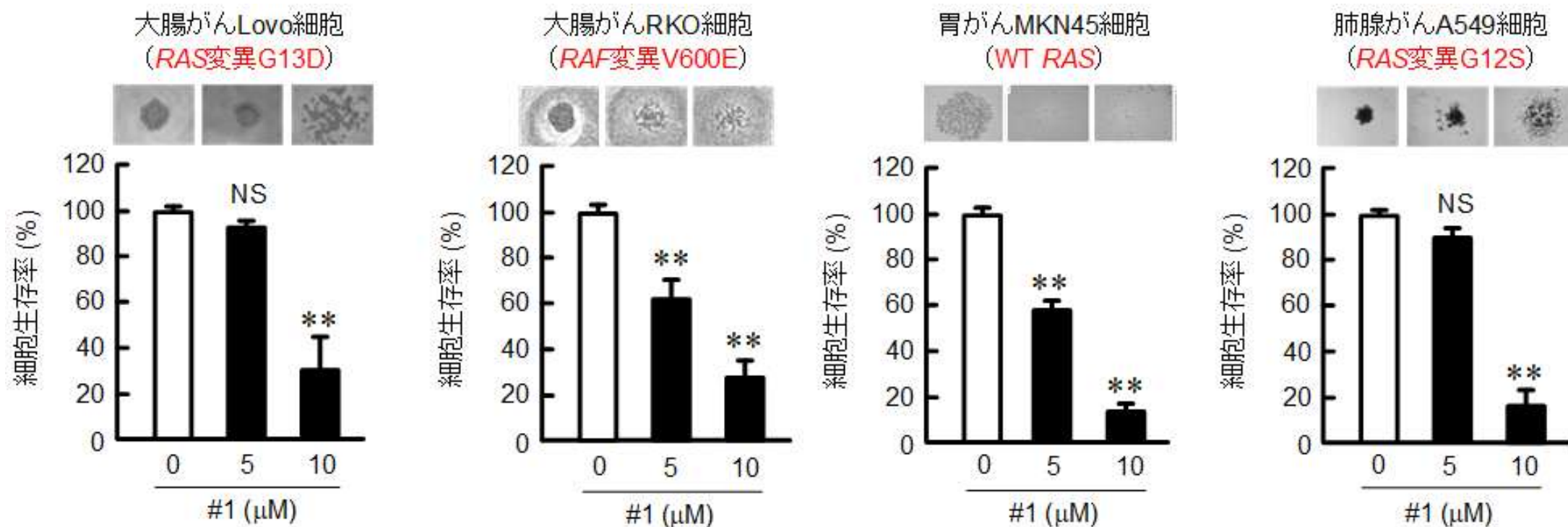
DLD-1 大腸がん細胞  
*RAS* 変異 (G13D)



ある疾患治療薬が*RAS* 大腸がん細胞の凝集塊形成を阻害

特許の都合上 # 1 と記載

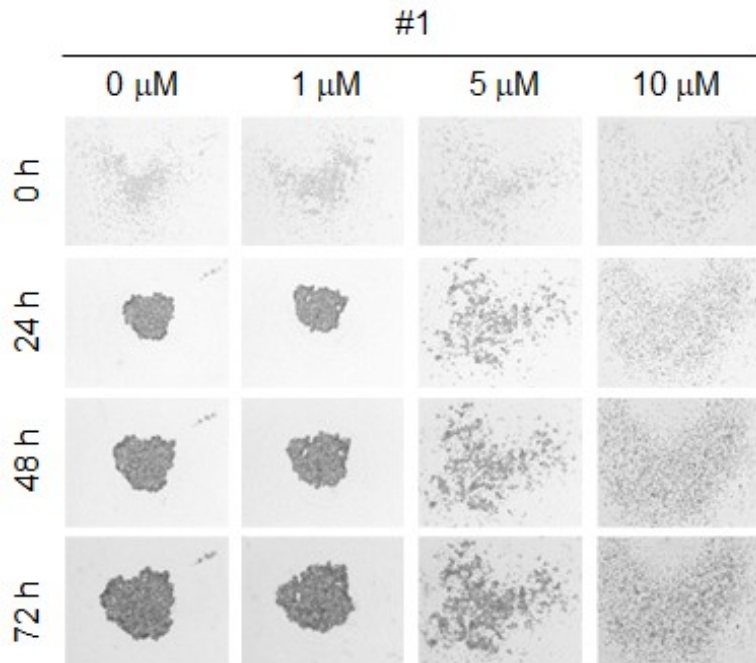
# *RAS*・*RAF* 変異細胞に対する#1の抗がん効果



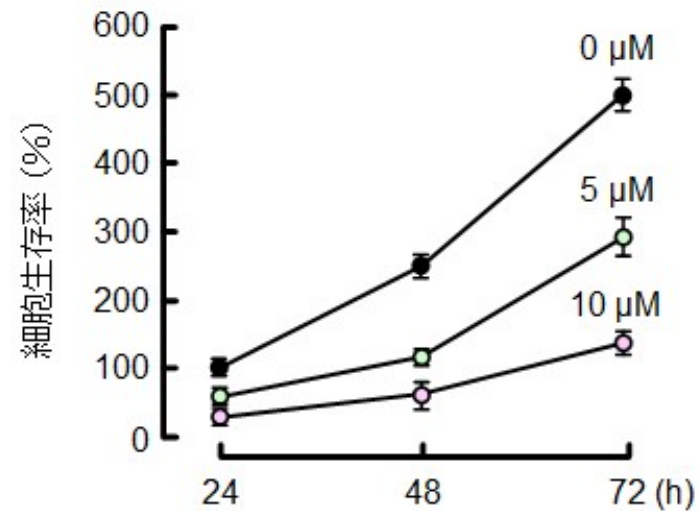
#1は*RAS*・*RAF* 変異がん細胞および正常がん細胞の凝集塊形成を阻害

# 凝集塊形成に対する#1の濃度依存的効果

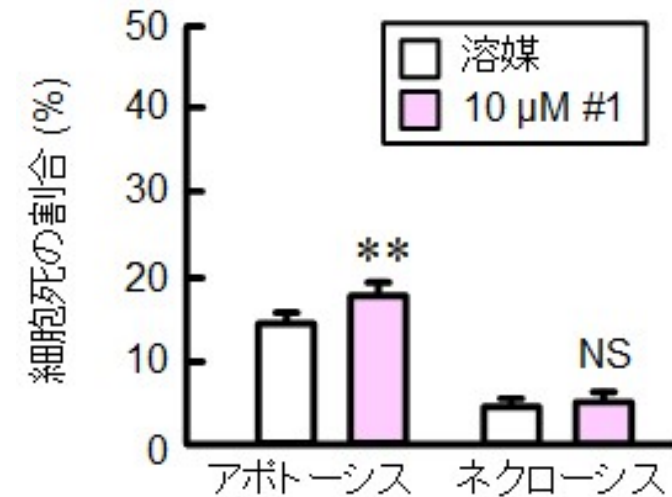
## 凝集塊形成 (3D)



## 細胞増殖 (3D)



## 細胞死 (3D)

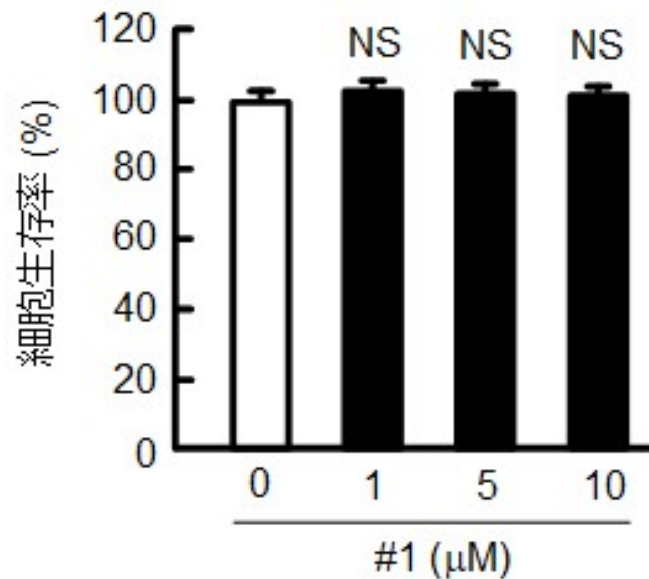


#1は濃度依存的に凝集塊形成を阻害し、細胞生存率を低下させた。



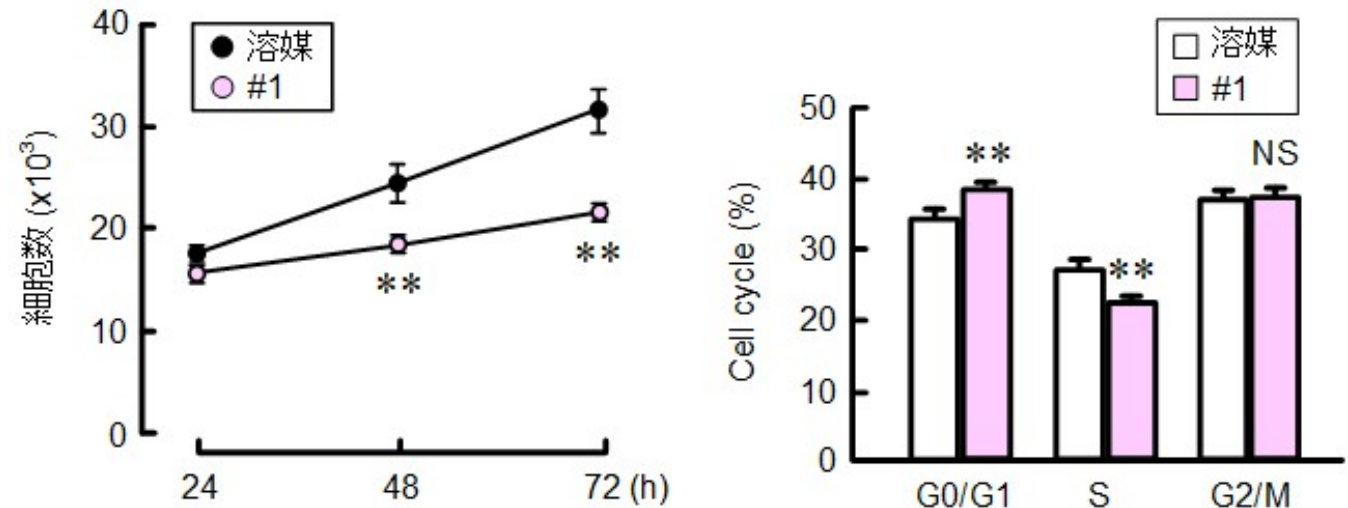
## 2次元培養下での#1の効果 ①

細胞毒性アッセイ



化合物の毒性で、細胞塊形成が阻害されたのではない。

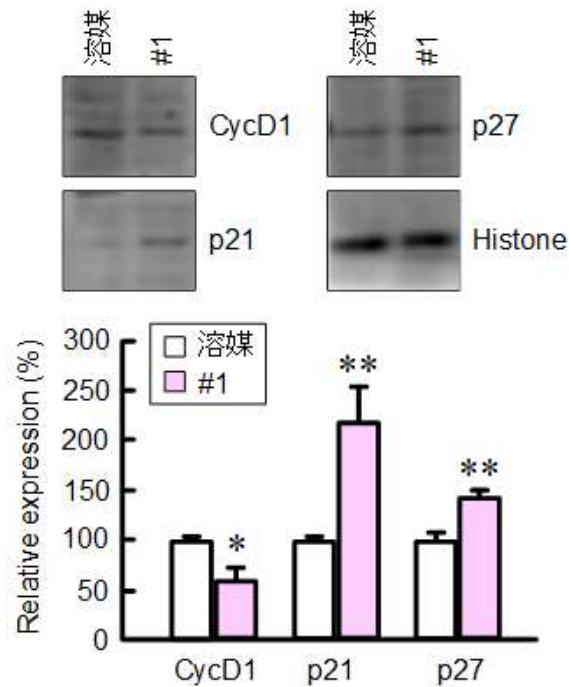
細胞増殖



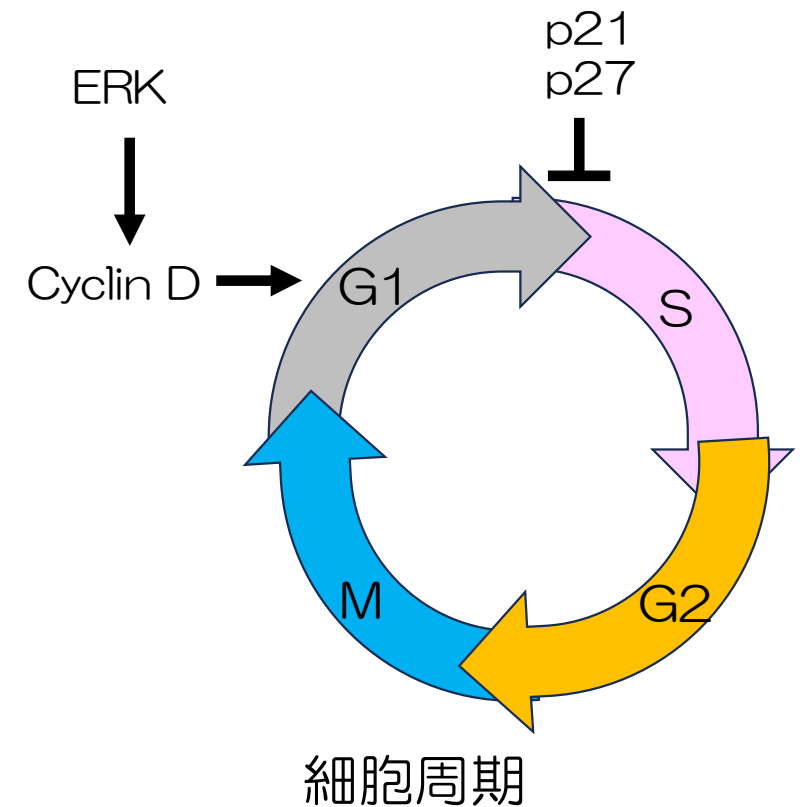
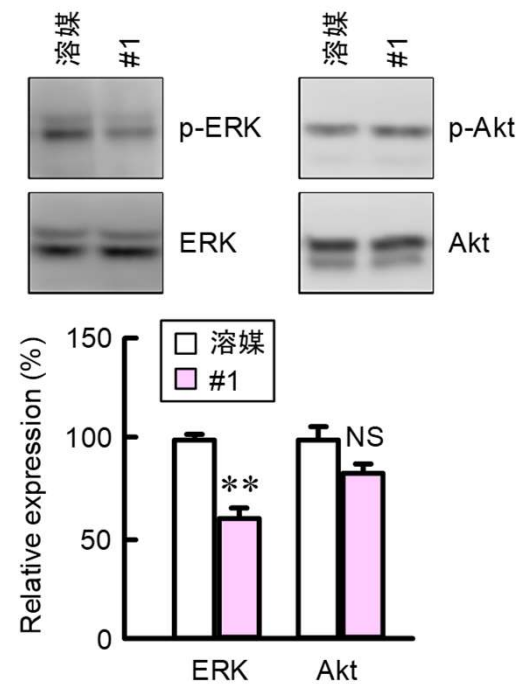
#1は細胞間接着を阻害し、2次元培養下で細胞増殖を阻害する。

## 2次元培養下での#1の効果 ②

### 細胞周期調節因子

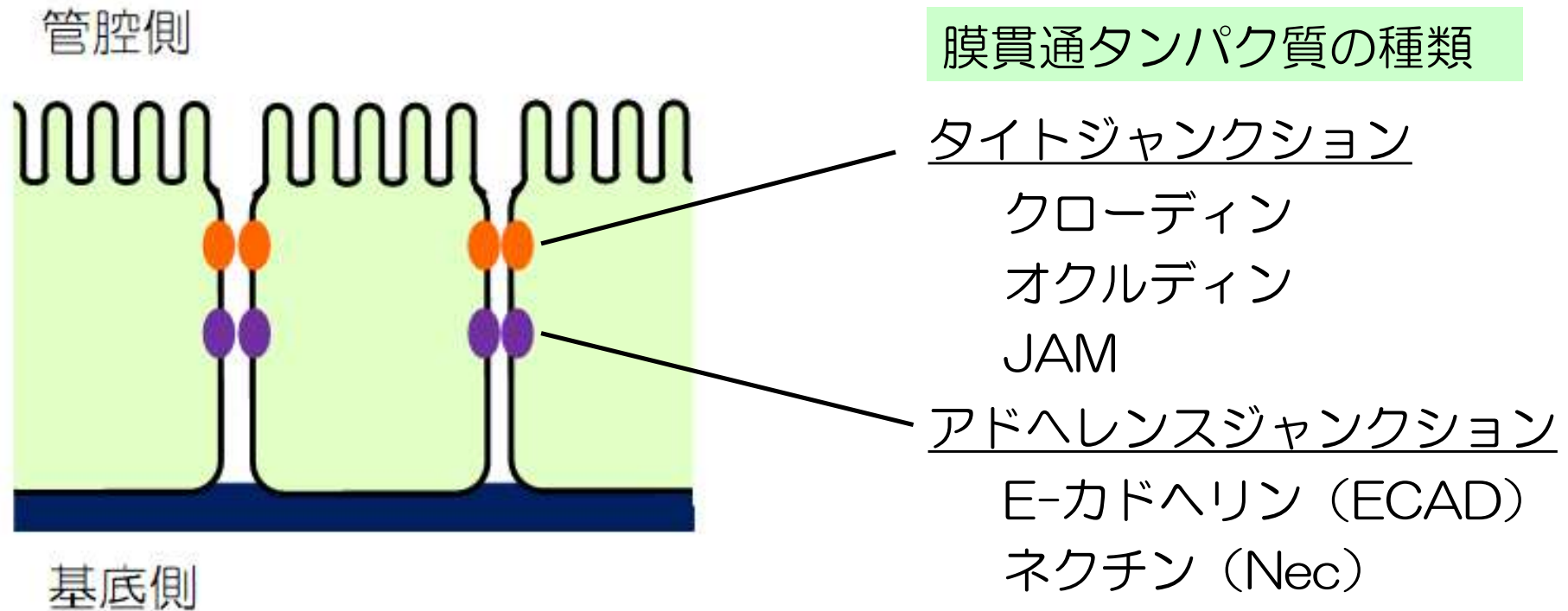


### 細胞増殖シグナル



#1は細胞増殖を促進するERKのリン酸化を阻害し、細胞周期のG1-S期の移行を阻害するp21とp27の発現を増加した。

# 細胞間接着因子の種類

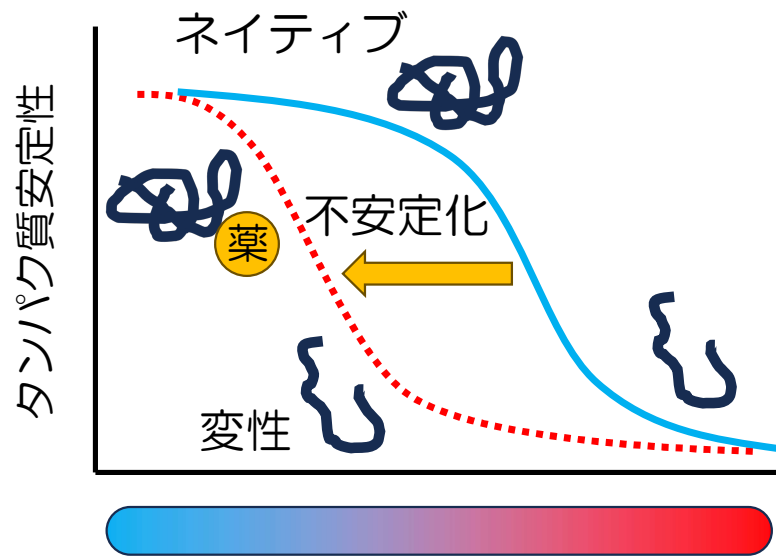


細胞間接着はアドヘレンスジャンクション、タイトジャンクションの順に形成される。

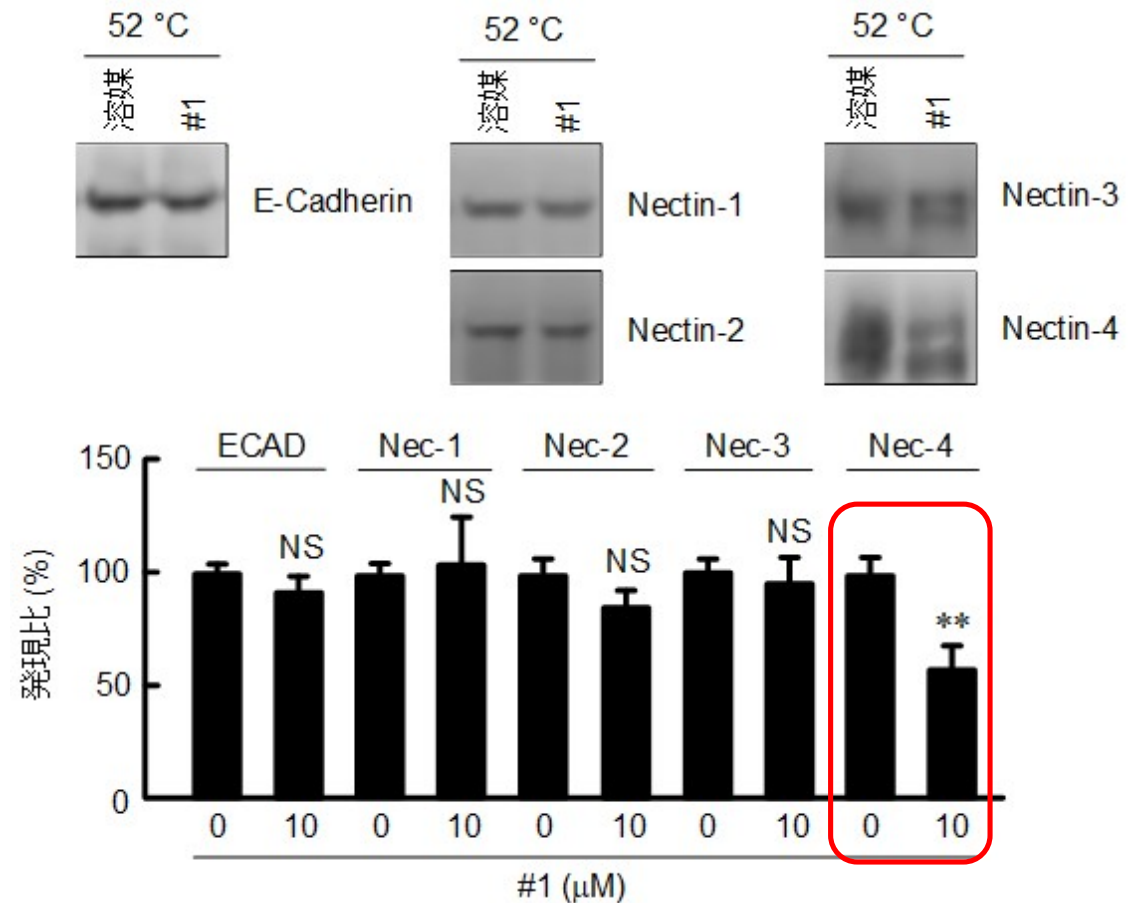
Sigetomi K et al., J. Cell. Biol. (2018)

# 化合物#1の標的分子の探索 ①

## 細胞サーマルシフトアッセイ



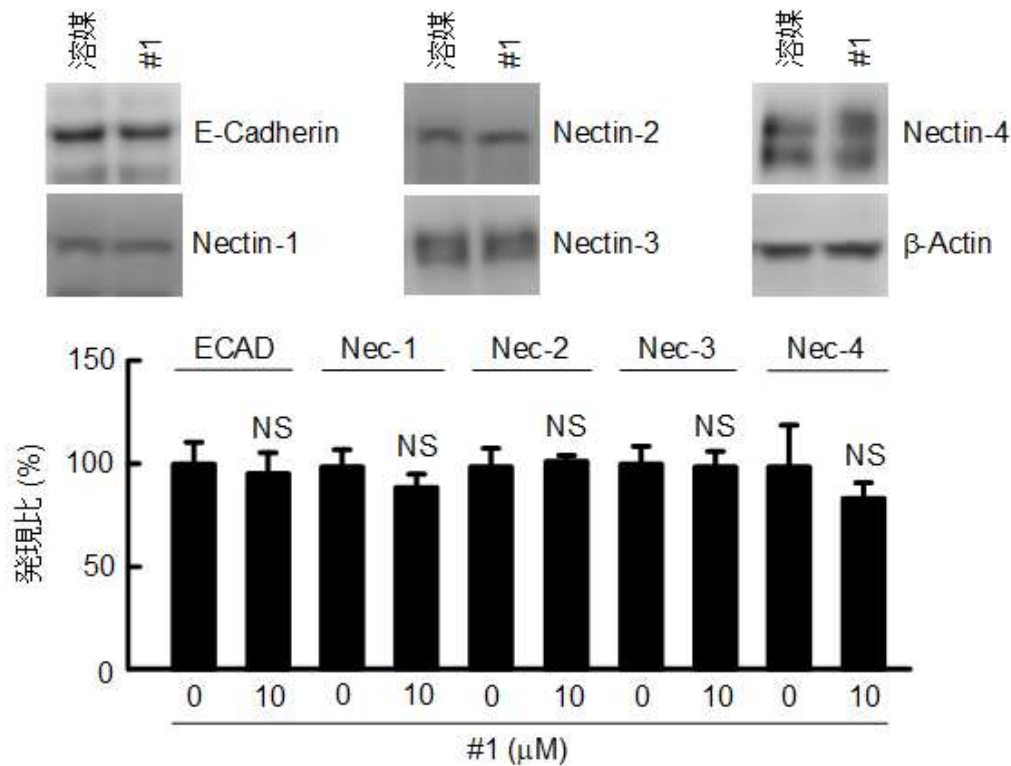
化合物に結合したタンパク質は熱安定性が変化する。



化合物Xはnectin-4に作用すると考えられる

## 化合物#1の標的分子の探索 ②

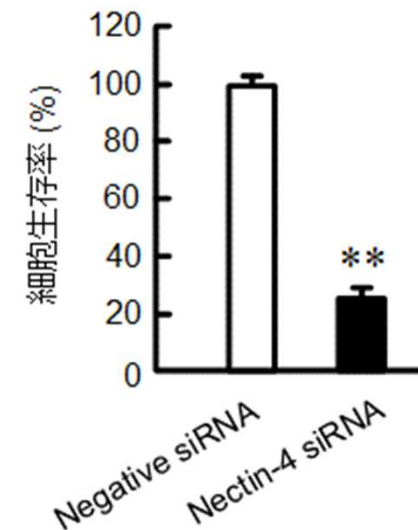
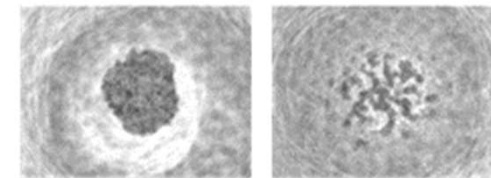
### Nectin-4発現



#1はnectin-4発現を低下させない。

### 凝集塊形成

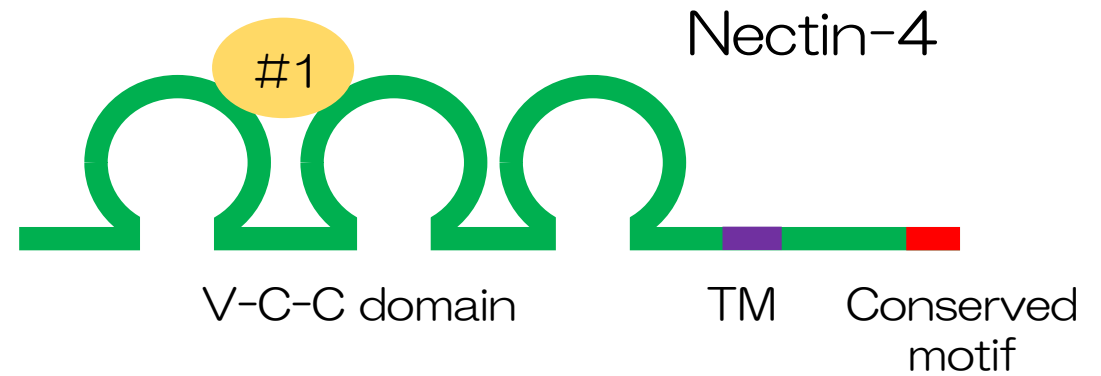
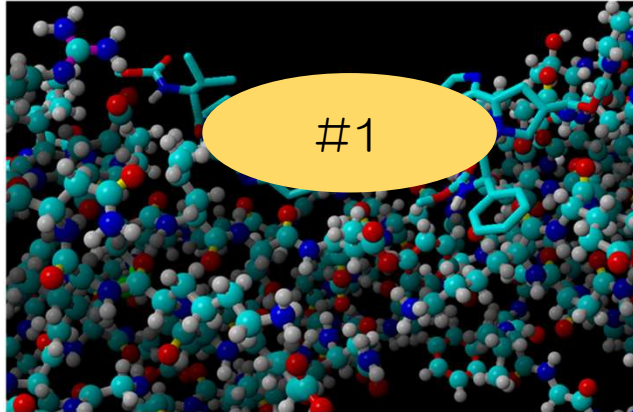
Negative siRNA Nectin-4 siRNA



Nectin-4は凝集塊形成に関与する。

# 化合物#1とnectin-4の結合解析

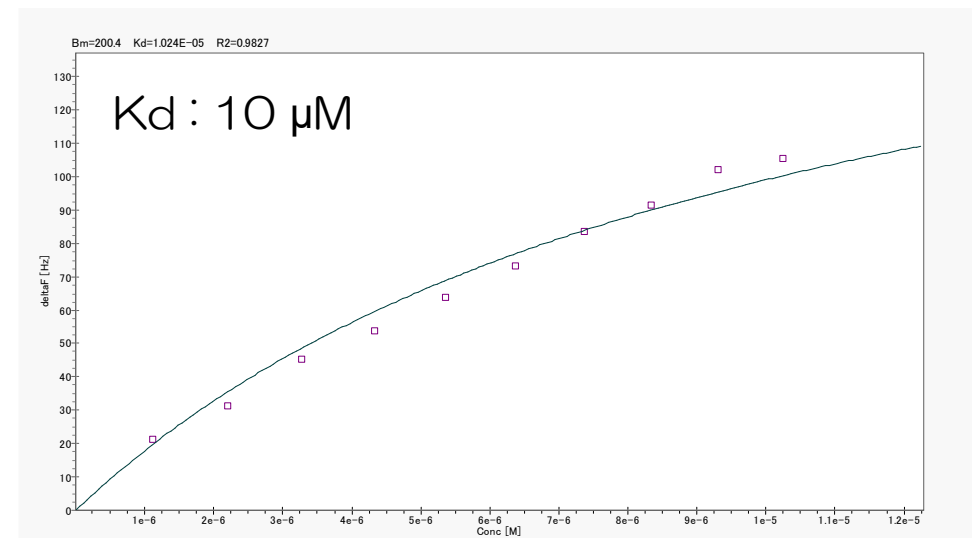
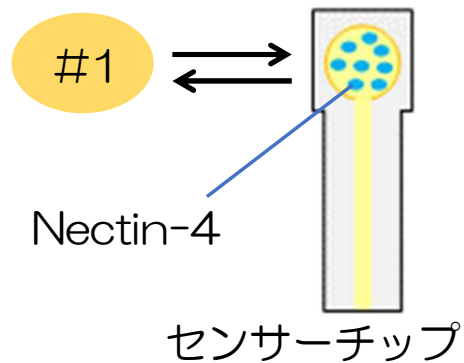
## Nectin-4ドッキングモデル



## QCM結合解析



Single Q



# Nectin-4を標的とした既存薬に対するメリット

## エンホルツマブ ベドチン

適応：がん化学療法後に根治切除  
不能な尿路上皮癌

機序：Nectin-4に結合し、細胞内  
に取り込まれたモノメチルア  
ウリスタチンE (MMAE)が



	本研究で開発を 目指す低中分子薬	エンホルツマブベドチン
細胞間接着部位への 接近	◎	×
細胞間接着の阻害	○	?
投与方法	○	×

# がん細胞におけるnectin-4の病態生理機能

膵臓がん細胞において、nectin-4の発現低下により細胞増殖能が低下する。

Nishiwada S. *et al.*, J. Exp. Clin. Cancer Res. (2015)

大腸がん細胞において、nectin-4の過剰発現により抗がん剤抵抗性が亢進する。

Das D. *et al.*, World J. Gastroenterol. (2013)

乳がん細胞において、nectin-4はリンパ管転移を促進する。

Sethy C. *et al.*, Vascul. Pharmacol. (2021)

子宮頸部がん細胞において、nectin-4の過剰発現により幹細胞の割合が増大する。

Nayak A. *et al.*, Cell Oncol. (2019)

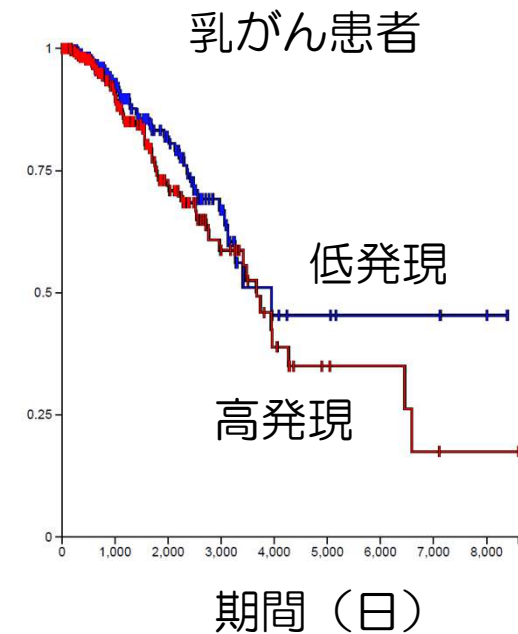
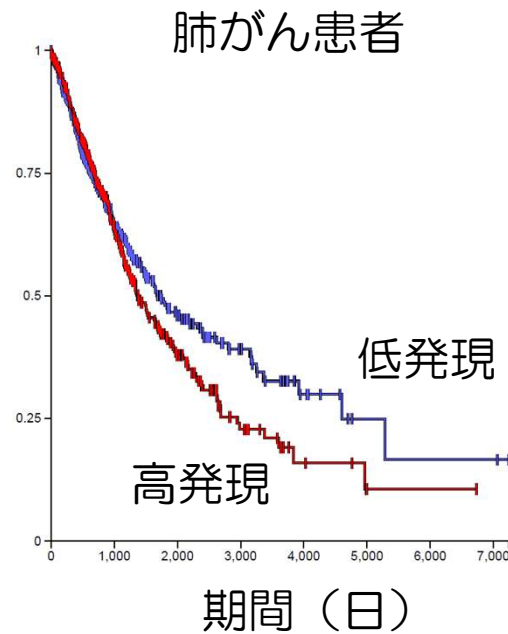
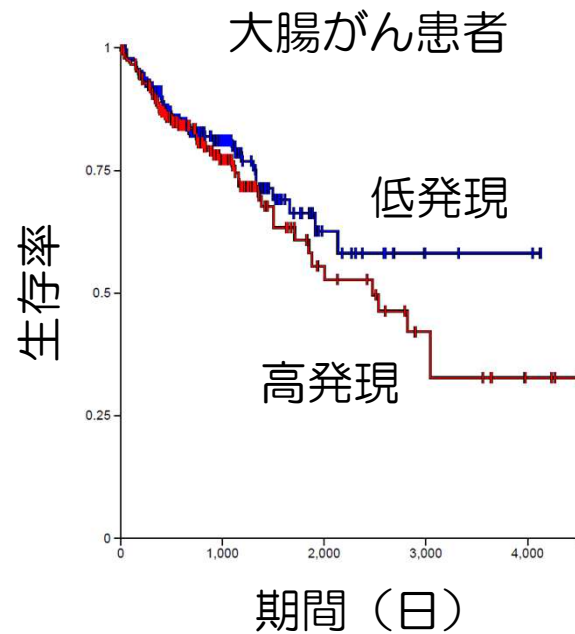
Nectin-4の発現増加により、がんの悪性度が亢進する。



# Nectin-4発現と生存期間の関係

The Cancer Genome Atlas  
(TCGA) がんゲノムデータ

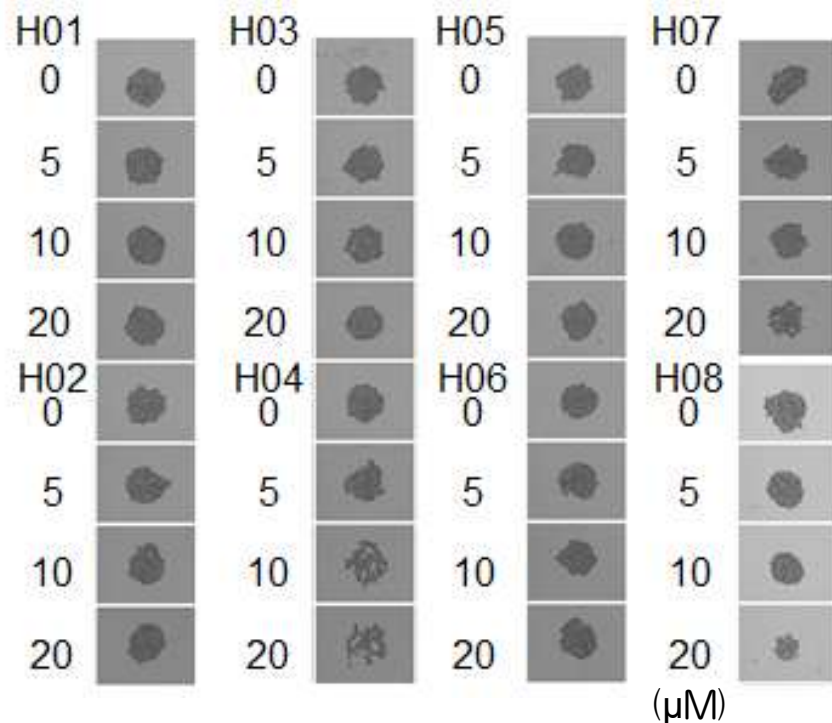
Kaplan-Meier 解析



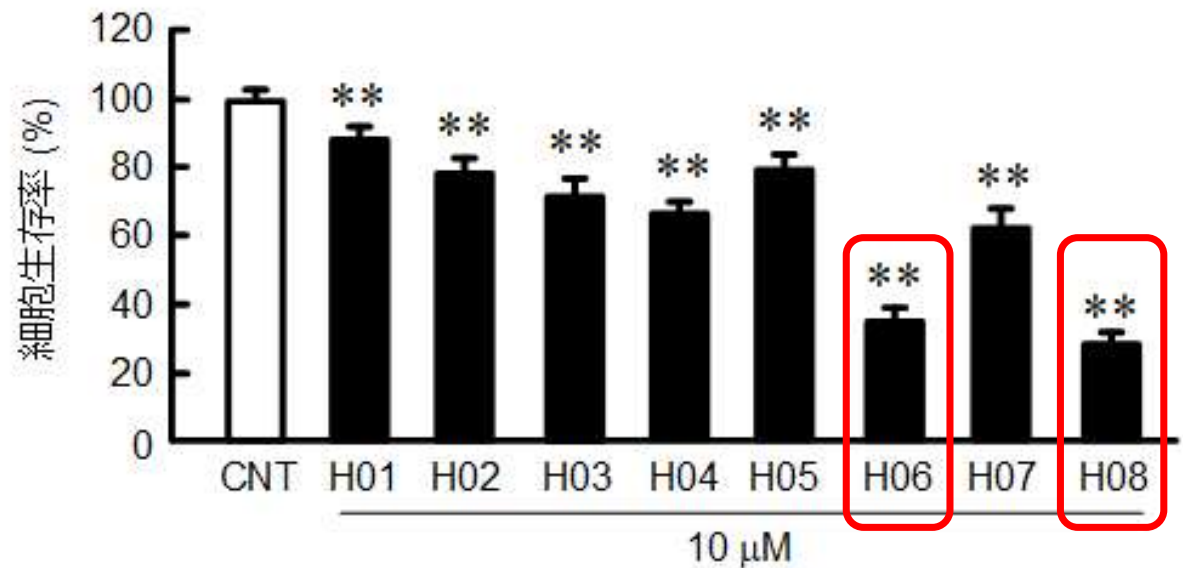
Nectin-4の発現が高いがん患者は、生存期間が短い。

# #1 誘導体の効果

DLD-1 大腸がん細胞



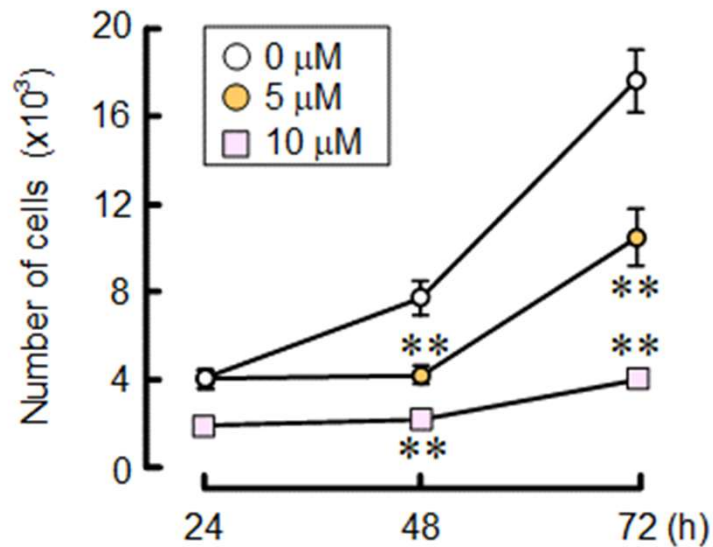
#1 の構造を基に、8種類の新規類縁化合物 (H01~H08) を合成



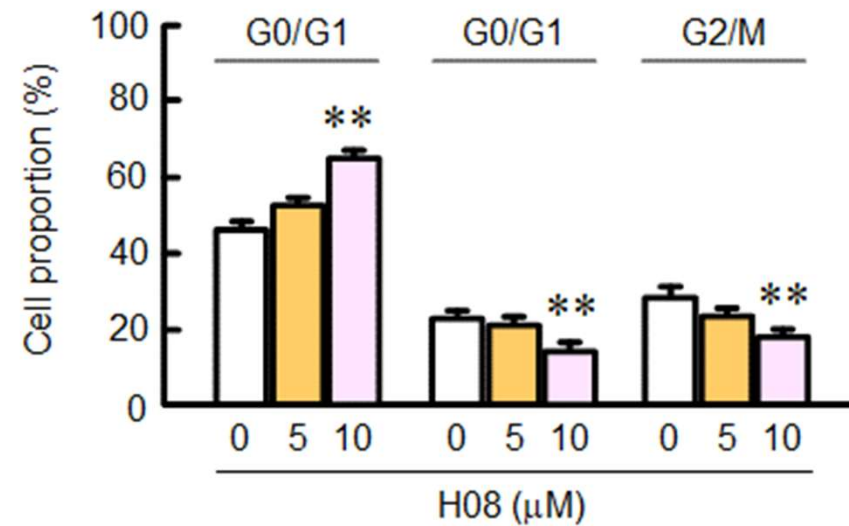
H06とH08は#1と同様に凝集塊形成を阻害した。

# 細胞増殖に対するH08の効果

## 細胞増殖能



## 細胞周期

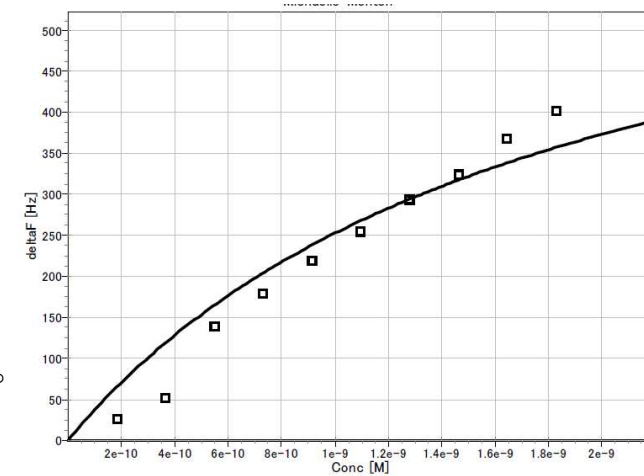
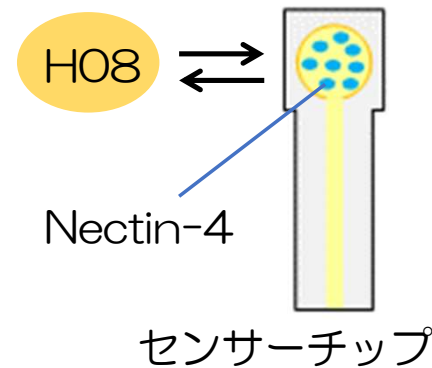
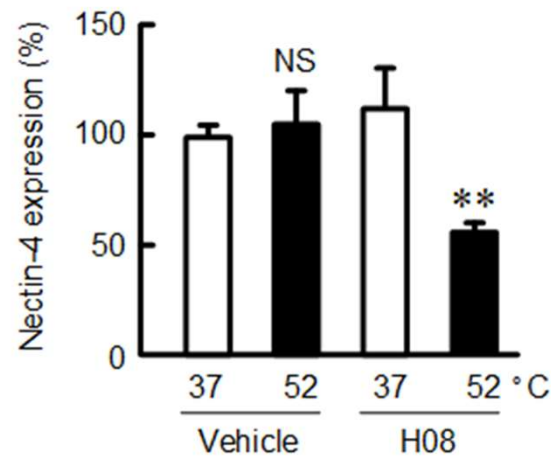
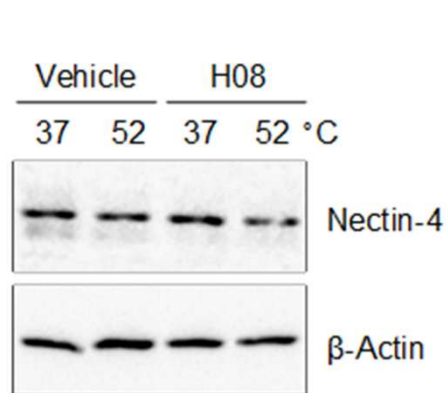


DLD-1 大腸がん細胞  
*RAS* 変異 (G13D)

H08は細胞周期の進行を抑制し、細胞増殖を阻害した。

# H08とnectin-4の結合解析

## 細胞サーマルシフトアッセイ



H08とnectin-4の直接的な結合が確認された。

## 本研究開発のポイント

1. Nectin-4の発現や機能を阻害すると、凝集塊形成が阻害されることを見出した
2. 凝集塊形成を阻害する新規化合物の合成に成功した
3. 凝集塊形成を阻害すると、細胞死が誘導されることを見出した

## 本技術に関する知的財産

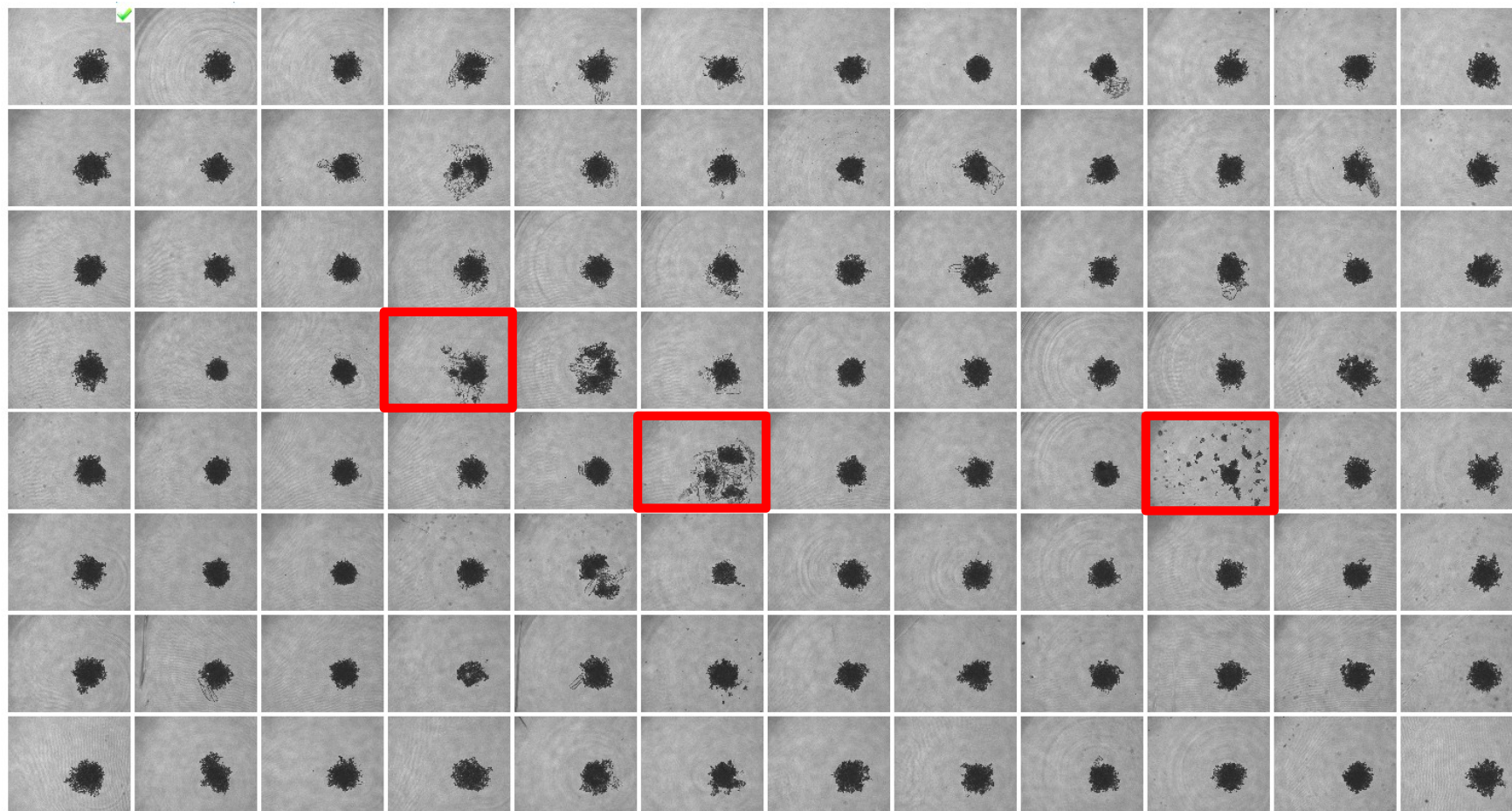
発明の名称：がん細胞凝集塊形成阻害薬

出願番号：特願2025-048443

出願人：岐阜市

発明者：五十里 彰（岐阜薬科大学）

# 食品成分を用いた凝集塊阻害化合物の探索

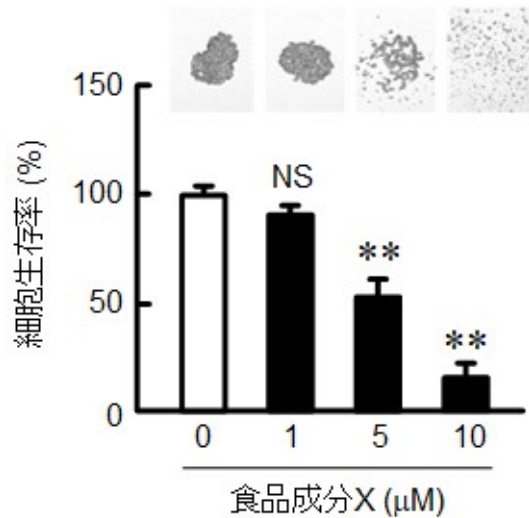
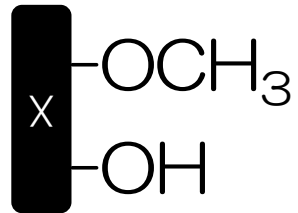


250種の食品成分をスクリーニングし、6種類の化合物を同定した。

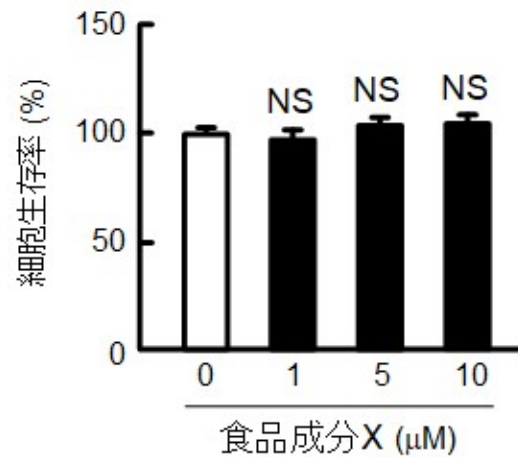


# 食品成分Yの効果

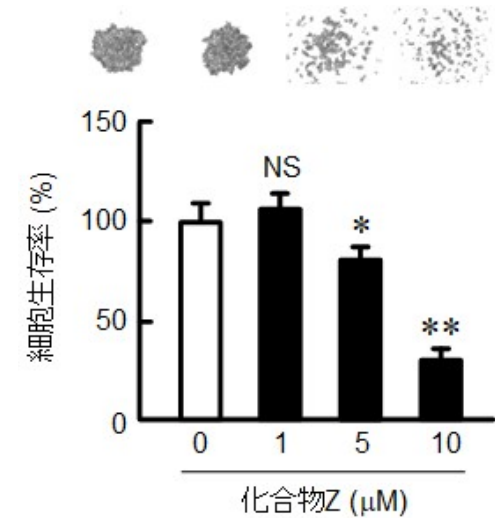
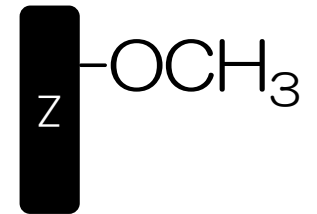
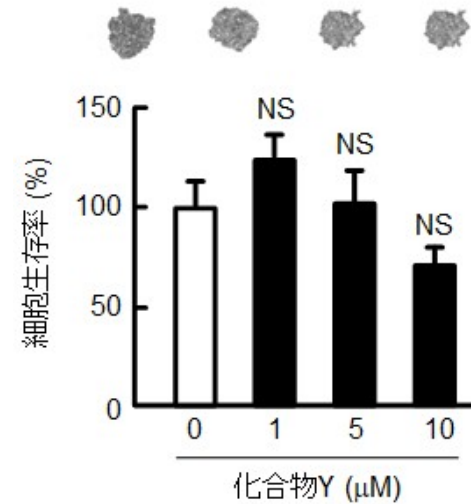
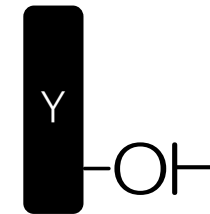
## 凝集塊形成



## 細胞毒性アッセイ



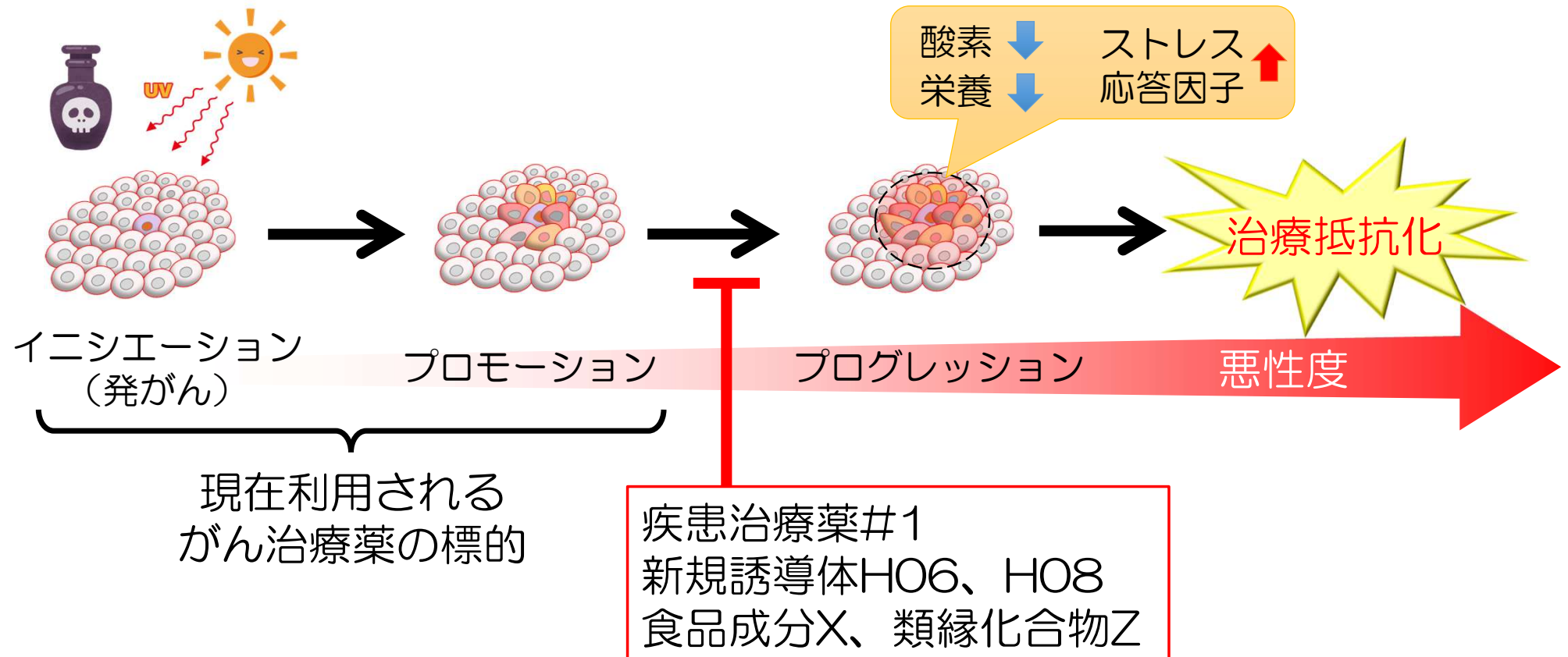
## 構造活性相関



食品成分Xのメトキシ基が、凝集塊形成阻害作用に必須である。



# 本課題におけるがん治療薬の作用点



凝集塊形成を阻害する薬や食品成分は、がん細胞の生存と悪性化の予防作用をもつ治療薬や機能性食品になる。

# お問い合わせ先

岐阜薬科大学 研究企画URA室

E-mail: [shichijo-mi@gifu-pu.ac.jp](mailto:shichijo-mi@gifu-pu.ac.jp)

知的財産評価委員会事務局

E-mail: [keieiki@gifu-pu.ac.jp](mailto:keieiki@gifu-pu.ac.jp)

TEL: 058-230-8100

FAX: 058-230-8105