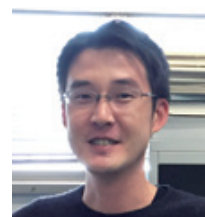


大腸がんの新たな代謝経路を標的とした治療法開発

医学系研究科 病態病理学講座 / 医学部附属病院 病理診断科

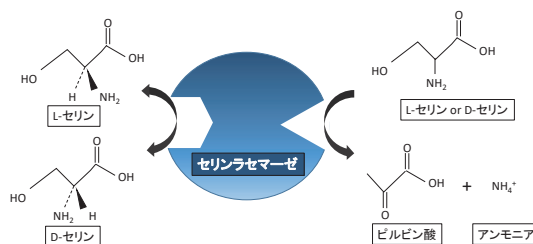
教授 森井 英一 助教 大島 健司



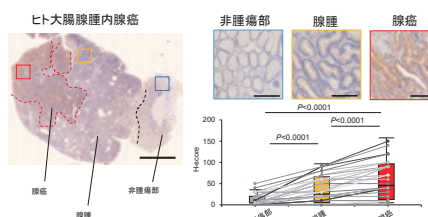
▶ 特徴・独自性

大腸がんは日本人において罹患率、死亡率ともに上位に入るがんである。切除不能進行・再発大腸がんの治療法として従来の抗癌剤の組み合わせや分子標的薬が開発されているが根治は難しい。

がん細胞は、自身の生存に有利になるように、正常組織とは全く異なる代謝動態を獲得していることが知られており、がん特異的な代謝経路の同定とそれを標的とした治療法が開発が近年試みられている。我々は中枢神経系でのみ機能が明らかにされていたセリンラセマーゼという代謝酵素が、大腸がんにおいてL-セリンからピルビン酸を産生する新たながん代謝経路を担い、がん細胞の増殖を促進することを明らかにした。そして、セリンラセマーゼ阻害剤が大腸がん細胞の増殖を抑制し、さらには従来の抗癌剤である5-フルオロウラシルとの併用で大腸がん細胞の増殖を顕著に抑制することを明らかにした。



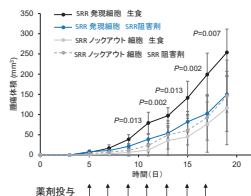
セリンラセマーゼはピリドキサル-5'-リン酸依存性の代謝酵素であり、L-セリン、D-セリンの異性化及びL-セリン、D-セリンからピルビン酸とアンモニアを産生する反応の両方を触媒する。



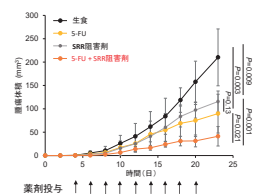
腺腫と腺癌が併存するヒト大腸腺腫内腺癌の手術切除検体を用いてセリンラセマーゼ免疫組織化学染色を行った。非腫瘍部から腺腫、腺癌と腫瘍が進行するに従いセリンラセマーゼの発現が増加している。

▶ 社会実装と実用化への可能性

セリンラセマーゼは、大腸がんの代謝経路を標的とする新たなコンセプトの創薬ターゲットになることが期待される。より特異的にセリンラセマーゼを阻害する低分子化合物や抗体薬品の開発が望まれる。



ヒト大腸癌細胞株を皮下移植したヌードマウスにセリンラセマーゼ阻害剤と対照群として生理食塩水を腹腔内投与した。セリンラセマーゼ阻害剤は、セリンラセマーゼを発現している大腸癌細胞の増殖を抑制した。



ヒト大腸癌細胞株を皮下移植したヌードマウスにセリンラセマーゼ阻害剤、5-フルオロウラシル(FU)と対照群として生理食塩水を腹腔内投与した。セリンラセマーゼ阻害剤と5-FUの併用は、大腸癌細胞の増殖を顕著に抑制した。

SR: Serine racemase (セリンラセマーゼ)

特許

論文

Ohshima, K. et al. Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. *Nature Metabolism* 2, 81–96, (2020).

参考 URL

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molpath/>

キーワード

大腸癌、がん代謝、セリンラセマーゼ、治療法開発