



平成28年4月21日

新規スクリーニング法を用いて 抗うつ薬に悪性脳腫瘍への治療効果を発見

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）細胞生理学分野の道上宏之助教、松井秀樹教授、岡山大学病院林桂一郎非常勤講師らの研究グループは、既存薬再開発（DR）を利用したスクリーニングにより、抗うつ薬の一つに悪性脳腫瘍の治療効果の可能性のある事実を見いだすことに成功しました。本研究成果は3月2日、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」電子版で公開されました。

現在、抗がん剤の開発には莫大な研究開発費と長い開発期間を要します。道上助教らは、このデメリットを埋める方法の一つとして、既存薬の別の効能に着目。短期間・低予算で、副作用の少ない新しい治療薬を創生する手法「既存薬再開発（DR）」を用いた研究を行いました。本研究結果により、脳に高集積する抗うつ薬の中に、悪性脳腫瘍が周囲の脳へ浸潤する際に必要となる細胞の“足”の形成を阻害する機能があることを発見。動物実験による観察を行い、正常脳への腫瘍浸潤抑制効果と生存期間の延長を確認しました。また、細胞浸潤に関わる FAK（Focal Adhesion Kinase）と呼ばれるリン酸化酵素の働きを強く抑制することもわかりました。今後、更に実験を積み重ね、岡山大学病院脳神経外科と協同して臨床試験を行い、悪性脳腫瘍患者治療薬としての実現・普及を目指しています。

<背景>

悪性脳腫瘍（膠芽腫）は、外科治療・放射線治療・化学療法の集学的治療を用いても中央生存期間が約1年程度、5年生存率が数%と極めて予後不良、根本的治療のない病気です。その原因として、脳腫瘍と正常脳にはっきりとした境界がなく、正常脳組織内へ腫瘍細胞が浸潤増殖することがあります。また、他の臓器のがん治療で使用されている抗がん剤は、脳に存在する血液脳関門と呼ばれる構造により脳内へと到達できないため、脳腫瘍治療への応用が困難となっています。

現在、抗がん剤を含めた新薬剤開発には、数百億円を超える莫大な開発費と10年を超える長期研究期間を費やしています。薬剤の必要性和医薬品開発の困難さの溝を埋める一つとして、DR（Drug Repositioning または Drug Reprofiling: 既存薬再開発）があります。これは、既存薬を別の効能として用いることにより、短期間・低予算で、副作用の少ない新しい治療薬を創生する手法です（第二医薬用途）。

例えば、消炎鎮痛薬であるアスピリンは、頭痛薬や解熱薬として長年使用されていますが、近年、低容量使用で血液をサラサラにさせる抗血小板機能があることが報告され、脳梗塞や狭心症・心筋梗塞などの治療薬としても使用されています。このような薬剤がDRに基づく開発薬です。



PRESS RELEASE

<業績>

腫瘍細胞が正常組織内へ拡がり浸潤する際には、細胞の進行方向先端部ではタンパク質が多数重合し、仮足（かそく）と呼ばれる浸潤のための“足”を形成します。

本研究グループは、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）生化学分野の山田浩司准教授、竹居孝二教授らとの共同研究において、アクチンタンパク質の重合を試験管内で定量化する方法（アクチン重合定量化システム）を確立し、特許を取得しました。

今回、アクチン重合定量化システムを用いて、DRに基づく臨床利用薬剤の中で、重合を高効率に阻害する薬剤のスクリーニングを行いました。悪性脳腫瘍をターゲットとすることを考え、脳への集積性の高い抗うつ薬や抗精神病薬、抗けいれん薬、抗不安薬等の薬剤を最初の候補として使用しました。この中の抗うつ薬の一つが、非常に強いアクチン重合阻害機能を持つことを発見。悪性脳腫瘍細胞を用いた実験により、浸潤抑制効果を確認しました。

本薬剤の安全性については、既に抗うつ薬として臨床で広く使用されていることから証明されていますが、脳腫瘍モデル動物への薬剤投与実験でも安全性を再評価し、更に浸潤抑制効果と生存期間の延長を発見しました。薬剤投与量は、抗うつ薬としての本来の使用量と同等量での効果が確認されました。また、分子生物学的には、細胞浸潤に関わる FAK（Focal Adhesion Kinase）と呼ばれるリン酸化酵素の働きを強く抑制するメカニズムを明らかにしました。

<見込まれる成果>

現在、本研究で使用した薬剤スクリーニングの特許、発見した薬剤についての第二医薬用途特許を取得し、臨床現場での試験に向けての準備に取り組んでいます。今後、更に細胞レベル・動物モデルレベルでの実験を重ね、岡山大学病院脳神経外科と協同して臨床試験を進める予定です。少しでも早く悪性脳腫瘍に高い効果を示す薬剤として患者の元へ届けたいと考えています。

<論文情報>

タイトル： Fluvoxamine, an anti-depressant, inhibits human glioblastoma invasion by disrupting actin polymerization

著者： Keiichiro Hayashi, Hiroyuki Michiue, Hiroshi Yamada, Katsuyoshi Takata, Hiroki Nakayama, Fan-Yan Wei, Atsushi Fujimura, Hiroshi Tazawa, Akira Asai, Naohisa Ogo, Hiroyuki Miyachi, Tei-ichi Nishiki, Kazuhito Tomizawa, Kohji Takei and Hideki Matsui

掲載誌： 『Scientific Reports』 2016 Mar 18;6:23372 DOI: 10.1038/srep23372.

発表論文はこちらからご確認いただけます

<http://www.nature.com/articles/srep23372>



道上宏之 助教

＜お問い合わせ＞

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

細胞生理学分野 助教 道上 宏之

（電話番号） 086-235-7105

（FAX番号） 086-235-7111

（URL） <http://seiri1.med.okayama-u.ac.jp/>