

令和3年8月26日

各報道機関文教担当記者 殿

## 合成 CDK4/6 阻害剤による肝細胞がん等難治性がん の新規治療法開発に成功！

金沢大学がん進展制御研究所の高橋智聡教授らと東京医科歯科大学脳統合機能研究センターの味岡逸樹准教授の共同研究グループは、**合成 CDK4/6 (※1) 阻害剤の適応拡大のための併用療法の開発に成功しました。**

合成 CDK4/6 阻害剤は RB1 がん抑制遺伝子 (※2) タンパク質の保たれた全てのがんに有効である可能性があります。しかし、進行乳がんへ治療での保険収載が認められたほかは、他疾患への適応拡大がなかなか進みませんでした。

高橋らの研究グループは、まずマウスの肝細胞において RB1 の機能が弱くなることによって肝細胞がんが起こることを見いだしました。次に、化合物スクリーニングによって、RB1 の機能が保たれている肝細胞がんの治療において、合成 CDK4/6 阻害剤に加え数種のキナーゼの阻害剤から 1 種類を組み合わせる、2 剤併用療法が大変有効であることを見いだしました。RB1 の機能が保たれているがんは他にも沢山の種類があり、ことに K-Ras というがん遺伝子 (※3) が活性化したがんではその傾向が強いです。そこで、肺がん、大腸がんなどさまざまな K-Ras 変異がんの治療に上記の併用療法を用いたところ、劇的な治療効果を観察しました。

**これらの知見は将来、肝細胞がん、K-Ras 変異肺がん、大腸がん、膵臓がん、胆管がん他、多くの RB1 野生型難治性がんの治療に活用されることが期待されます。**

本研究成果は、2021 年 8 月 26 日 6 時 (日本時間) に米国学会誌『*Hepatology*』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

RB1 がん抑制遺伝子タンパク質は、細胞周期進行にブレーキをかけることによってがんの無秩序な増殖に拮抗します。ほとんどのがんにおいてその働きが抑制されています。CDK4/6 は、RB1 をリン酸化することによってこの働きを抑制します。対して、CDK4/6 を阻害する薬剤は RB1 のリン酸化を阻止し、RB1 ががんを抑制する働きを復活させます。しかし、合成 CDK4/6 阻害剤の単独投与によって十分な治療効果をめざすことは難しく、この薬剤の働きを最大限に発揮させる併用療法の開発が待望されていました。

## 【研究成果の概要】

合成 CDK4/6 阻害剤の効果を高める化合物を見いだすために、RB1 が常に活性化する状態を擬する変異体を導入した肝細胞がん等細胞株を樹立し、ハイスループットスクリーニングを行いました。この結果、IKK $\beta$ 阻害剤という、細胞死を回避させる IKK $\beta$ キナーゼの働きを弱める薬剤が見つかりました。合成 CDK4/6 阻害剤単独で治療すると、核酸合成不全が引き金になった異常を感知した IKK $\alpha/\beta$ やその下流の NF- $\kappa$ B が活性化して細胞死を回避するために十分な治療効果が得られなかったことが判明しました。次に、RB1 の保たれた K-Ras 変異肺がんや大腸がんでも同様の解析を行ったところ、IKK $\beta$ 阻害剤に加え AKT という別のキナーゼを阻害する薬剤の併用も有効であることが判明しました。

## 【今後の展開】

合成 CDK4/6 阻害剤は、すでに保険適用のある薬であり、IKK  $\beta$ 阻害剤や AKT 阻害剤も治験段階にあります。よって、これらの薬剤を併用する臨床治験の開始は十分可能であります。本研究により、肝細胞がんや K-Ras 変異肺がん、大腸がん、膵臓がん、胆管がん他、多くの RB1 野生型難治性がんの治療法が改善されることが期待されます。現在、多方面のがん臨床科に研究参画を呼びかけております。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業「科研費」の支援を受けて実施されました。

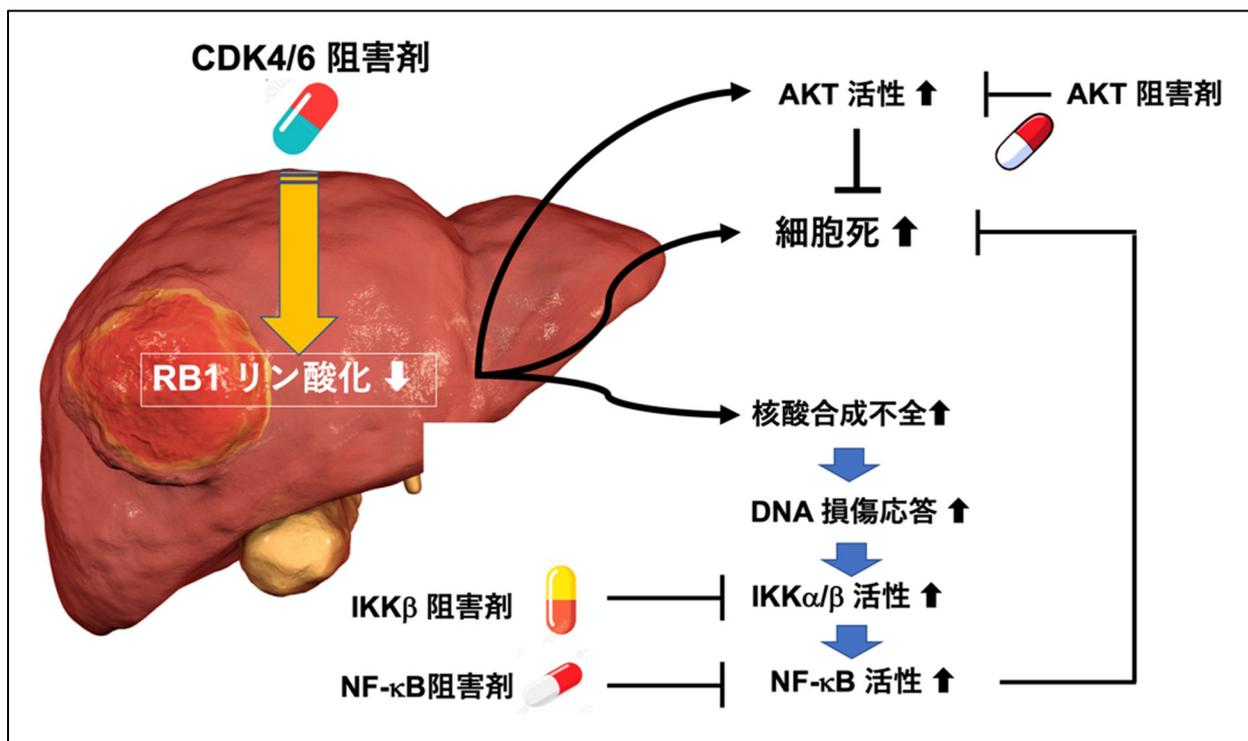


図1 今回発表する新治療法の原理

- ### 対象となるがんの種類
- 試験済み
- ・ 肝細胞がん
  - ・ K-Ras変異肺がん
  - ・ K-Ras変異大腸がん
- 試験中
- ・ K-Ras変異膵臓がん
  - ・ K-Ras変異胆管がん
  - ・ EGFR変異肺がん

図2 今回発表する新治療法の当面の治療対象疾患

## 【掲載論文】

雑誌名 : Hepatology

論文名 : Treatment of Retinoblastoma 1–Intact Hepatocellular Carcinoma With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Combination Therapy

(RB1 を保持する肝細胞がんの CDK4/6 阻害剤併用療法 (和名))

著者名 :

**Jindan Sheng<sup>1</sup>, Susumu Kohno<sup>1,\*</sup>, Nobuhiro Okada<sup>2</sup>, Nobuyuki Okahashi<sup>3</sup>, Kana Teranishi<sup>1</sup>, Fumio Matsuda<sup>3</sup>, Hiroshi Shimizu<sup>3</sup>, Paing Linn<sup>1</sup>, Naoko Nagatani<sup>1</sup>, Minako Yamamura<sup>4</sup>, Kenichi Harada<sup>4</sup>, Shin-ichi Horike<sup>5</sup>, Hiroshi Inoue<sup>6</sup>, Seiji Yano<sup>7</sup>, Sharad Kumar<sup>8</sup>, Shunsuke Kitajima<sup>1,9,10</sup>, Itsuki Ajioka<sup>11, 12</sup> and Chiaki Takahashi<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan.

<sup>2</sup>Graduate School of Interdisciplinary Science and Engineering in Health Systems, Okayama University, Okayama 700-8530, Japan.

<sup>3</sup>Graduate School of Information Science and Technology, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

<sup>4</sup>Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-8640, Japan.

<sup>5</sup>Advanced Science Research Center, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-0934, Japan.

<sup>6</sup>Institute for Frontier Science Initiative, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

<sup>7</sup>Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-0934, Japan.

<sup>8</sup>Centre for Cancer Biology, University of South Australia, Adelaide, SA 5001, Australia.

<sup>9</sup>Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Koto-ku, Tokyo 135-006, Japan.

<sup>10</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA.

<sup>11</sup>Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical Dental University, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan.

(盛金丹, 河野晋, 岡田宣宏, 岡橋伸幸, 寺西夏菜, 松田史生, 清水浩, Linn Paing, 永谷直子, 山村美奈子, 原田憲一, 堀家慎一, 井上啓, 矢野聖二, Kumar Sharad, 北嶋俊輔, 味岡逸樹, 高橋智聡)

掲載日時 : 2021 年 8 月 26 日 6 時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : <https://doi.org/10.1002/hep.31872>

## 【用語解説】

### ※1 CDK4/6

サイクリン依存性キナーゼ 4 と 6 を合わせてこのように呼ぶ。細胞増殖シグナルによって D 型サイクリンが発現亢進しこれらのキナーゼを活性化すると RB1 に一つだけリン酸基を付与する。そうやってしばらくすると、サイクリン E-CDK2 複合体がやってきて最大 14 個までリン酸基を付与し RB1 を完全に不活性にする。CDK4/6 阻害剤は RB1 を長時間無リン酸化状態に置くことによってがん細胞にストレスを与える。

### ※2 RB1 がん抑制遺伝子

RB1 遺伝子の異常を生まれながらに持つと、網膜芽細胞腫などのがん罹患する。正常の状態では、細胞周期を進行させる遺伝子群の発現を抑制することによってがんの無秩序な増殖にブレーキをかける。さまざまながんで可逆的に不活性化されている。

### ※3 K-Ras がん遺伝子

膵臓がん、大腸がん、肺がんなど、さまざまながんの原因となる最も代表的ながん遺伝子。突然変異によってこの遺伝子産物が活性化すると、RB1 の機能は強く抑制される。しかし、このことによって、RB1 遺伝子の変異や欠失までは必要でなくなるので、RB1 タンパク質は正常な状態で保持されることが多い。

---

## 【本件に関するお問い合わせ先】

### ■研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所 教授

高橋 智聡 (たかはし ちあき)

TEL : 076-264-6750 Cell Phone : 090-3167-2098

E-mail : chtakaha@staff.kanazawa-u.ac.jp

### ■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

岡田 あゆみ (おかだ あゆみ)

TEL : 076-234-6858

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

TEL : 03-5803-5833

E-mail : kouhou.adm@tmd.ac.jp