

## 分子内架橋型ペプチドによるホルモン依存性乳がんの新規治療法の開発 ～臨床応用を見据えたペプチドの改良～

徳島大学 先端酵素学研究所の片桐豊雅教授・吉丸哲郎講師らのグループは、乳がん治療の臨床応用を見据えて、細胞膜透過性およびプロテアーゼ抵抗性を有した分子内架橋型タンパク相互作用阻害ペプチド、ステーブルド ERAP (stapled ERAP) の開発に成功しました。このペプチドは、これまでの既存薬の作用機序とまったく異なる「がん抑制因子」の抑制機能の活性化をさせて、抗腫瘍効果を発揮します。乳がん細胞移植マウスを用いた実験において一週間にわたる薬効を維持しており、新たなホルモン依存性乳がんの治療薬となることが期待されます。本研究結果は、英国雑誌「Scientific Reports」(英国時間 2017 年 5 月 12 日電子版)に掲載されました。

### (研究の背景)

乳がんの約 70%はエストロゲン (E2) 依存性であり、その治療はエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) を標的とした内分泌療法が基本となりますが、長期服用による耐性獲得や不応性症例が存在し、いずれも予後不良の難治性となり、最終的に化学療法に頼らざるを得ないのが現状です。

われわれは、これまでに乳がん特異的に高頻度に発現亢進する分子 BIG3 (Brefeldin A-inhibited guanine exchange 3) が、がん抑制因子 PHB2 (Prohibitin2) と結合して PHB2 の抑制機能を不活化し、ER $\alpha$  の恒常的な活性化を導く新しい乳がん増殖機構を提唱してきました。さらに、この分子機構に基づき、PHB2 の抑制活性を利用した治療法として BIG3-PHB2 相互作用阻害ペプチド (ERAP) を開発し、ERAP 投与によって BIG3 から解放された PHB2 が内分泌療法耐性関連シグナルを含むあらゆる E2 関連シグナルを阻害して E2 依存性乳がんの抗腫瘍効果を導くことを明らかにしました。しかしながら、この ERAP は阻害効果の持続性に難点がありました。

### (研究の成果)

徳島大学大学院医歯薬学研究部 (薬学系) 大高章教授と博士後期課程大学院生 粟飯原圭佑 (当時: 現大塚製薬) との共同研究にて、ERAP の臨床応用を見据えて、ERAP のペプチド配列中の特定アミノ酸残基の分子内架橋化による  $\alpha$  ヘリックス構造の維持および細胞膜透過性を有した分子内架橋型ステーブルド ERAP (stapled ERAP: stERAP) を開発しました。この改良により stERAP は従来型に比べて、プロテアーゼによる分解抵抗性を有し、E2 依存性の ER $\alpha$  転写活性を従来型より長期安定的に抑制することを可能にしました。特に、stERAP は、乳がん細胞移植マウスに対して、一週間に一度の尾静脈投与 (10 mg/kg) で完全な E2 依存性乳がんの抗

腫瘍効果を認めました。一方、主要臓器の病理学的影響や体重減少は認められず、副作用は観察されませんでした。さらに、現在臨床応用されている既存のホルモン剤であるタモキシフェンやフルベストラントおよび分子標的薬であるmTOR阻害剤との併用にて、長期に渡る相乗的な抑制効果を獲得することも明らかにしました。

stERAP は、がん抑制因子である PHB2 の抑制機能を再活性化させることを利用した世界ではじめての治療戦略であり、E2-ER $\alpha$  経路をピンポイントに狙う既存の内分泌治療薬を刷新する治療法になります。さらに、その作用機序から、E2 産生に影響しないために既存の内分泌療法が有する更年期障害様の副作用を回避できることが期待されることや、閉経前後の乳がん患者を問わず適応できる可能性があり、現在、stERAP の非臨床試験を進めているところです。

本研究成果は、文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで遂行され、徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学系）、名古屋大学、東徳島医療センター、兵庫医科大学、とくしまブレストケアクリニックとの共同研究によるものです。

掲載誌： Scientific Reports

論文題目： Stapled BIG3 helical peptide ERAP potentiates anti-tumour activity for breast cancer therapeutics

論文著者： Tetsuro Yoshimaru\*, Keisuke Aihara, Masato Komatsu, Yosuke Matsushita, Yasumasa Okazaki, Shinya Toyokuni, Junko Honda, Mitsunori Sasa, Yasuo Miyoshi, Akira Otaka & Toyomasa Katagiri\* Sci Rep. 2017 May 12;7(1):1821. doi: 10.1038/s41598-017-01951-6.

(下線：徳島大学、\*責任筆者)

問い合わせ先

部局名 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

責任者 片桐 豊雅

担当者 吉丸 哲郎

電話番号 088-633-9477

メールアドレス

tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp

tmaru@genome.tokushima-u.ac.jp

# ステーブルドERAP(Stapled ERAP)の開発

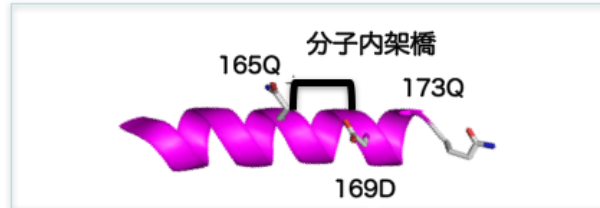
ERAP11R+ QMLSDLTLQLRQR (BIG3由来の13アミノ酸)

従来型 : 11個のアルギニン残基(11R)による細胞膜透過性の付与が必要  
安定性が低い

改良

分子内架橋型タンパク相互作用阻害ペプチド

Stapled ERAP (stERAP)



- 安定化した $\alpha$ ヘリックス構造を維持
- プロテアーゼによる分解抵抗性を有する
- ポリアルギニン配列を付加しなくとも細胞膜透過を認める