

2020年7月6日

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学病院  
摂南大学薬学部

## 卵巣がんに対する新しい治療標的の発見 チロシンキナーゼ受容体型タンパク質 TIE-1 のがん増殖へ関与

### 【発表のポイント】

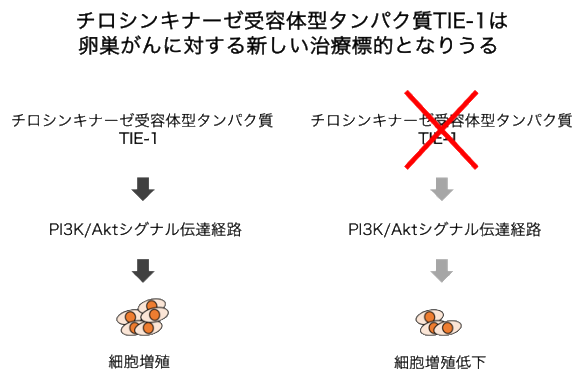
- 卵巣がんは婦人科の悪性腫瘍の中で最も治療後の経過が悪い疾病で、その治療法の開発は緊急の課題となっている。
- チロシンキナーゼ受容体型タンパク質 TIE-1<sup>注1</sup>が、PI3K/Akt シグナル伝達経路<sup>注2</sup>を介してがん細胞の増殖を制御していることを明らかにした。
- TIE-1 は PI3K の発現が高いタイプの卵巣がんに対する新たな治療標的となり得る。

### 【概要】

卵巣がんは婦人科の悪性腫瘍の中で最も治療後の経過が悪い疾病です。東北大学大学院医学系研究科の産婦人科分野八重樫伸生教授と摂南大学薬学部北谷和之講師らのグループは、卵巣癌細胞におけるチロシンキナーゼ受容体型タンパク質 TIE-1 の細胞増殖への関与を初めて報告しました。本研究によって、TIE-1 が、PI3K 発現の高い卵巣がんに対する新たな治療標的となる可能性が見出されました。将来的には TIE-1 阻害剤を開発し、卵巣がんの特徴に合わせた治療を提供することで難治性卵巣がんの治療効果の改善に大きく貢献できることが期待されます。

本成果は 2020 年 6 月 26 日に Molecular Diversity Preservation International (MDPI) 発行の科学誌 Cancers に掲載されました。

本研究は東北大学大学院医学系研究科 産婦人科分野と摂南大学 薬学部 薬効薬理学研究室とによる共同研究の成果です。



## 【詳細な説明】

卵巣がんは婦人科の悪性腫瘍の中で最も治療後の経過が悪い疾病で、その罹患率および死亡率は年々増加傾向にあります。卵巣がんには DNA 複製を阻害する白金製剤と細胞分裂を阻害するタキサン系薬剤の併用による化学療法が有効ですが、多くの症例で治療後に耐性が生じてしまい、治療経過が悪くなる原因となっています。そのため、卵巣がんにおける新規治療標的の探索や抗癌剤耐性を伴う難治性がんに対する治療法の開発は婦人科腫瘍の治療において喫緊の課題となっています。

近年、白血病細胞あるいは乳がん、メラノーマなど種々のがん組織において、血管の新生および血管の安定性に関与する因子 TIE-1 が過剰に発現し、腫瘍における血管の形成に関与していることが報告されました。よって、TIE-1 は悪性腫瘍の進行や治療後の経過の予測因子となる可能性が認識されてきました。

東北大学大学院医学系研究科産婦人科分野八重樫伸生(やえがし のぶお)教授らのグループは、これまでに、TIE-1 が卵巣がん細胞において DNA 修復機構を活性化することで抗癌剤耐性を獲得させることを明らかにし、TIE-1 の機能を阻害することでがん細胞の増殖が抑えられることを報告しました。

今回の研究において、八重樫教授らのグループは摂南大学薬学部薬効薬理学研究室と共同で、TIE-1 が卵巣がん細胞の増殖や生存にも関与していることを明らかにしました。卵巣がん細胞で TIE-1 の量を人為的に抑えると、細胞の増殖や生存に関与する一連の因子(PI3K / Akt シグナル伝達経路分子)の量が顕著に減少しました。さらに、11 種類の卵巣がん細胞株において TIE-1 の量を抑えた結果、PI3K の発現量が高い細胞株では細胞増殖が減少し、PI3K の発現量が低い細胞株では細胞の増殖は減少しませんでした。以上より TIE-1 は PI3K を介して細胞増殖を制御しており、さらに、TIE-1 の阻害による細胞増殖の抑制効果は、PI3K の発現量が高い卵巣がんに対してのみ効果的であることが分かりました。また、PI3K の発現が低い細胞株において、TIE-1 の発現量を人為的に高くすると PI3K 発現も高くなり、細胞の増殖も促進されました。よって、TIE-1 は PI3K / Akt シグナル伝達経路を介して、卵巣がん細胞の増殖を制御していると考えられました。

**結論:** 本研究成果より、TIE-1 は PI3K の発現が高いタイプの卵巣がんに対する新たな治療標的となり得ると期待されます。

**支援:** 本研究は日本学術振興会科学研究費(18H06172、19K21280) の支援を受けて行われました。

### 【用語説明】

- 注1. チロシンキナーゼ受容体型タンパク質 TIE-1 (Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1): 血管成長因子アンジオポエチンの受容体タンパク質で、血管内皮細胞に高く発現している。
- 注2. PI3K / Akt シグナル伝達経路: 細胞増殖、成長、分化、代謝、細胞生存など、さまざまな細胞作用に重要な役割を果たしている一群のタンパク質。

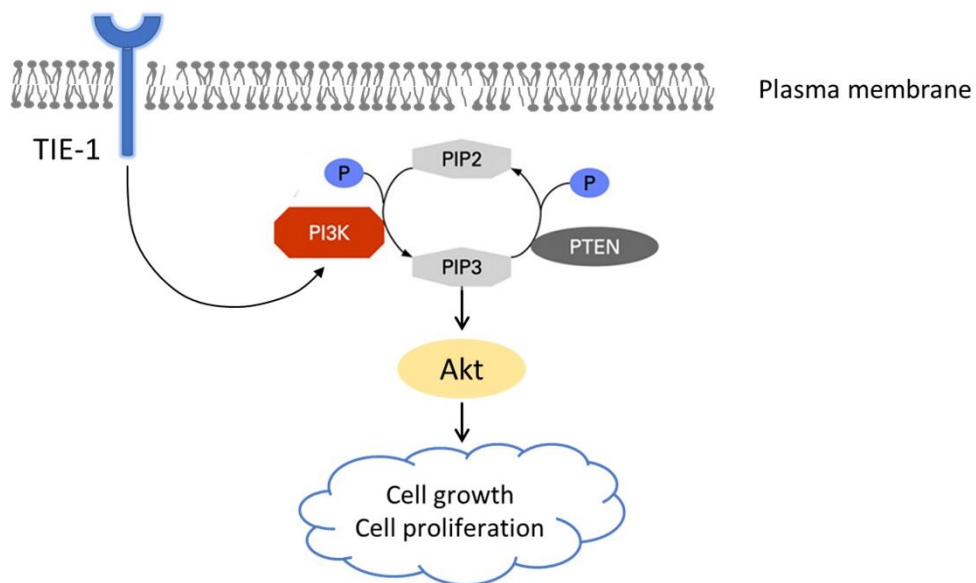


図1. TIE-1 の作用機序: TIE-1 は PI3K の発現量を調節し、PI3K を介した細胞増殖を促進する。

**【論文題目】**

Title: Potential of tyrosine kinase receptor TIE-1 as a novel therapeutic target in high-PI3K expressing ovarian cancer

Authors: Xuwei Zhang, Masumi Ishibashi, Kazuyuki Kitatani, Shogo Shigeta, Hideki Tokunaga, Masafumi Toyoshima, Muneaki Shimada, Nobuo Yaegashi

タイトル: チロシンキナーゼ受容体型蛋白 TIE-1 が PI3K 高発現卵巣癌における新規治療標的となる可能性

著者名: 張 雪薇、石橋 ますみ、北谷 和之、重田 昌吾、徳永 英樹、豊島 将文、島田 宗昭、八重樫 伸生

雑誌名: *Cancers* 2020, 12(6), 1705

DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12061705>

**【お問い合わせ】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科産婦人科学分野

非常勤講師 石橋 ますみ

電話番号: 022-717-7251

Eメール: [masumi.ishibashi.d6@tohoku.ac.jp](mailto:masumi.ishibashi.d6@tohoku.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

Eメール: [pr-office@med.tohoku.ac.jp](mailto:pr-office@med.tohoku.ac.jp)