2019 年 9 月 25 日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科

# 炎症性大腸がんに対する新規治療薬の開発

## - 治療薬候補 MA-35 は炎症性大腸がんの発生を抑制する -

**【発表のポイント】**

- 慢性的な炎症性腸疾患[注1]は大腸がんを誘発し、大腸がんは本邦において主な死亡原因の一つとなっている。
- 今回の報告で、研究グループが以前に報告した薬剤 MA-35 が、炎症性大腸がんマウスにおいて大腸がんの発生を抑えることを明らかにした。
- MA-35 は炎症性腸疾患における炎症性大腸がんに対する新規治療薬となり得る。

**【概要】**

東北大学大学院医学系研究科および大学院医工学研究科病態液性制御学分野の阿部 高明（あべ たかあき）教授、大学院消化器外科学分野の大沼 忍（おおぬましのぶ）講師、海野 倫明（うんの みちあき）教授らの研究グループは、炎症性大腸がんの発生を抑える新規のメカニズムを解明しました。これまで阿部教授と岡山理科大学の林謙一郎（はやしけんいちろう）教授らのグループは、共同開発した新規薬剤 Mitochonic acid 35（MA-35）が肝臓の炎症や腎臓の線維化（固くなること）を抑えることを 2017 年に報告していました（先行文献参照）。今回の報告では、薬剤 MA-35 が炎症性大腸がんマウスにおいて大腸がんの発生を抑えることを明らかにしました。

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患は、慢性炎症が長期化すると大腸がんを誘発し、この腸炎関連大腸癌は本邦における主な死亡原因の一つとなっています。本研究によって、薬剤 MA-35 はがんの原因となる大腸の炎症と線維化を抑えることで大腸がんの発症を抑えることが示されました。よって、薬剤 MA-35 は炎症性腸疾患が原因となる炎症性発がんに対する新規治療薬になり得ると考えられます。今回の研究成果は、オープンアクセス誌 Scientific Reports に 2019 年 9 月 4 日に掲載されました。

本研究の一部は日本医療研究開発機構（AMED）によって支援されました。

**【研究内容】**

大腸がんは本邦において主な死亡原因の一つであり、2017年の統計において死亡原因の第2位となっています（国立がん研究センターがん情報サービス）。大腸がんの発生は食生活などの生活習慣と関わりがあるとされていますが、その他に、炎症性腸疾患などの大腸の慢性的な炎症も大腸がんを誘発すると考えられています。炎症性腸疾患では、慢性炎症の結果生じる腸組織の線維化も発がんの誘発に関わっているとされていますが、有効な治療法がないのが現状です。

これまで、阿部教授らのグループは腎臓病患者の血液中の成分を解析し、腸内細菌由来の代謝物で様々な生理活性作用を持つ化学物質（インドール化合物[注2]）を発見しました。岡山理科大学の林謙一郎教授らのグループとの共同研究において発見したインドール化合物の類似化合物を探索した結果、新規薬剤Mitochonic acid 35（MA-35）が腎臓の炎症および線維化を防ぐことを報告しました（先行文献参照）。

本研究では、薬剤投与によって作成した炎症性大腸がんマウス[注3]を用いて、薬剤MA-35が腫瘍の形成を抑えるのか、また、組織の線維化を防ぐ作用を示すかについて調べました。炎症性大腸がんマウスに薬剤MA-35を70日間経口投与したところ、下痢や下血などの炎症症状や血液検査で判断した貧血症状が改善し、生存率も改善しました。炎症性大腸がんマウスでは、腫瘍が形成されたために腸管の長さが短くなってしまいますが、MA-35を投与すると腸管長の短縮が抑制され、大腸がんの発生も減少しました（図1）。また、腸管粘膜の炎症や線維化も抑えられていました。大腸組織における遺伝子発現を解析した結果、MA-35を投与した炎症性大腸がんマウスにおいて、炎症と線維化に関連する遺伝子の量が、がんになる前の病巣（異形成部）において低下していました。さらに、ヒト大腸がんの培養細胞を用いて、炎症に関与する細胞内情報伝達経路（図2，TNF-$\alpha$シグナル伝達経路）と線維化に関与する細胞内情報伝達経路（図3，TGF-$\beta_1$シグナル伝達経路）を解析したところ、MA-35はどちらの経路も途中段階で阻害することで、結果として大腸の炎症および線維化を抑えていることが明らかとなりました。

本研究の結果により、MA-35は、炎症性大腸がんマウスにおいて、炎症から異形成、大腸がんへと病巣が進行する過程で、TNF-$\alpha$シグナル伝達機構とTGF-$\beta_1$シグナル機構の両方を阻害することで、大腸粘膜の炎症・繊維化を抑え、腸炎関連大腸がんの発生を抑えていることが明らかとなりました。以上より、MA-35はこれまで有効な治療薬の無かった炎症性腸疾患に対する新規治療薬になりうると考えられます。

MA-35は既に国内外の特許申請を完了している日本発の化合物です（特願2014-65688）。

【用語説明】

注1. 炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease : IBD）: 消化管に炎症、潰瘍を生じ、出血、下痢、体重減少、発熱などの症状をおこす疾患の総称で、一般には、潰瘍性大腸炎とクローン病の2つが知られている。

注2. インドール化合物：一部の細菌で産生される有機化合物の一種。哺乳動物の排泄物中に存在する。

注3. 炎症性大腸がんマウス：発癌物質のアゾキシメタン（Azoxymethane, AOM）と炎症誘発剤のデキストラン硫酸ナトリウム（Dextran sulfate sodium, DSS）を組み合わせて投与することで大腸に炎症を起こさせ、大腸がんを発生させたモデルマウス

注4. 炎症性サイトカイン：主に免疫系細胞から分泌されるタンパク質で、極めて微量で生理作用を示し、細胞間で情報を伝えるものをサイトカインと呼ぶ。その中でもTNF-αやIL-6といった生体内の様々な炎症症状を引き起こすサイトカインが炎症性サイトカインと呼ぶ。

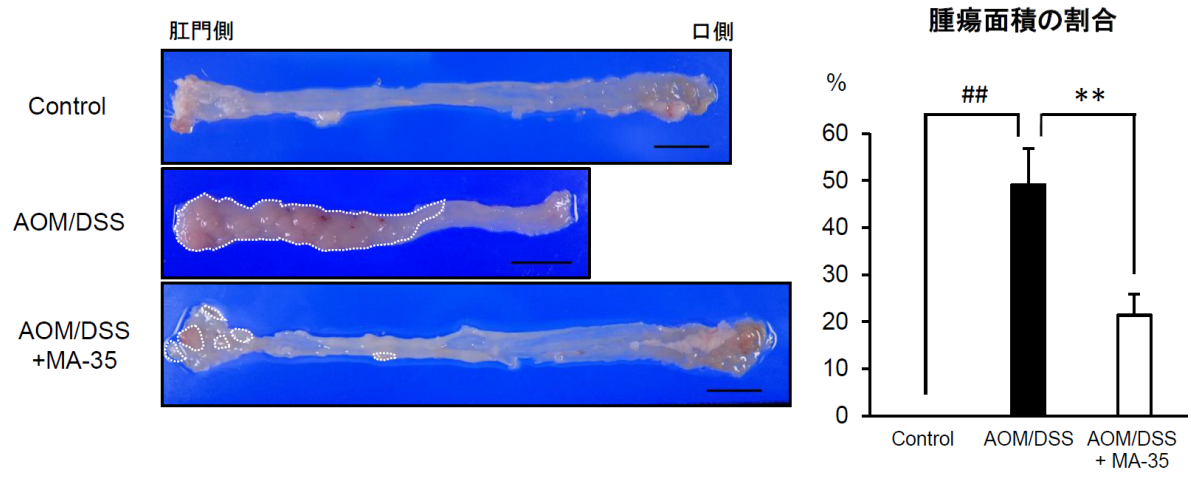


**図 1. MA-35 は腸炎関連大腸癌の形成を抑制する**

炎症性大腸がんマウス（AOM/DSS）では大腸粘膜に腫瘍が多数観察される（白線部分）が、MA-35 投与により腫瘍の形成が抑えられた（白線部分, ##: p<0.01, **: p<0.01）

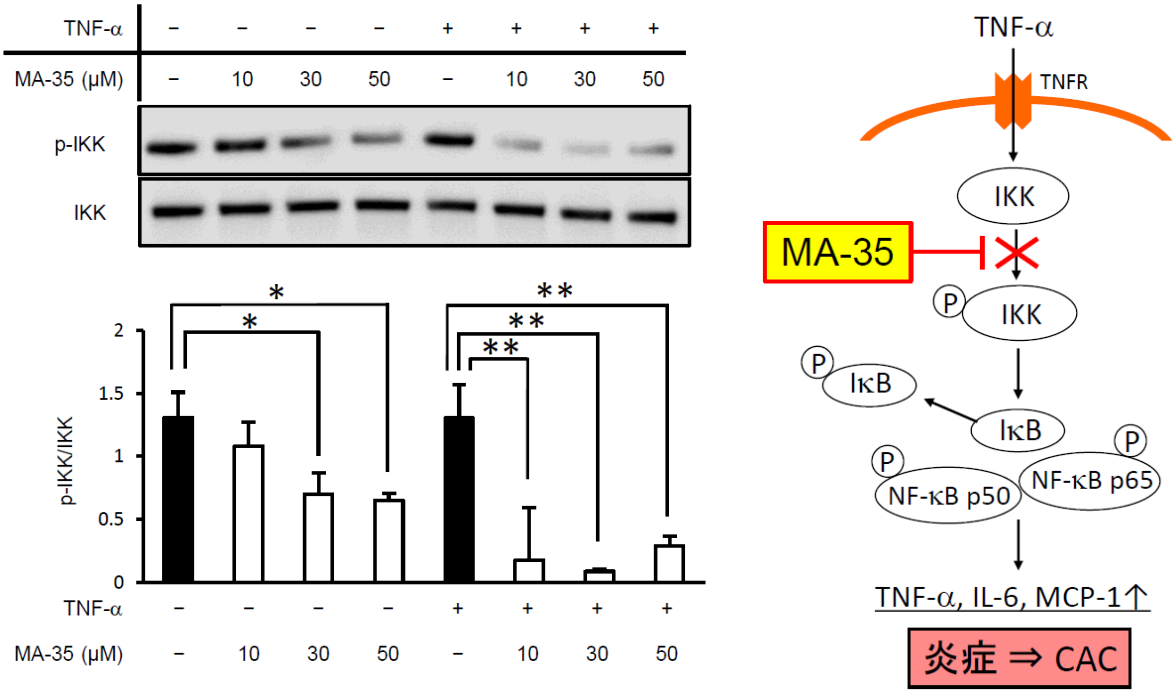


**図2. TNF-α シグナル伝達経路への作用**

MA-35はIKKのリン酸化を抑制することでTNF-αを介するNF-κBシグナル伝達経路を抑制し、炎症性サイトカイン[注4]を抑える（*: p<0.05, **: p<0.01）

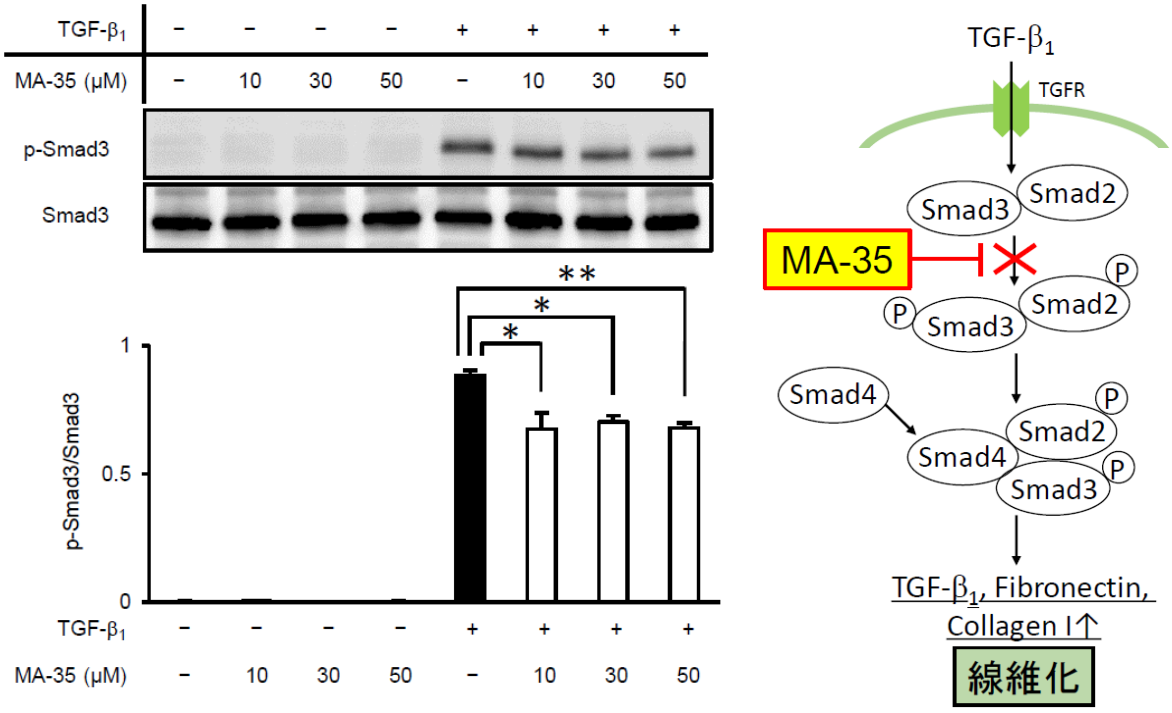


図3．TGF-β1シグナル伝達経路への作用
MA-35はSmad2とSmad3のリン酸化を抑制し、TGF-β1シグナル伝達経路を抑制する
（*: p<0.05, **: p<0.01）

**【論文題目】**

Title: The indole compound MA-35 attenuates tumorigenesis in an inflammation-induced colon cancer model.

Authors: Keigo Kanehara, *Shinobu Ohnuma, Yoshitake Kanazawa, Keisuke Sato, Shoji Kokubo , Hideyuki Suzuki, Hideaki Karasawa, Takehiro Suzuki, Chitose Suzuki, Takeshi Naitoh, Michiaki Unno, and *Takaaki Abe

(*corresponding author)

Journal: Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-019-48974-9

日本語タイトル：「インドール化合物 Mitochonic acid 35（MA-35）は TNF-α、TGF-$\beta_1$ シグナリングを阻害し、炎症性発癌を抑制する」

著者：金原圭吾　*大沼　忍　金澤義丈　佐藤圭佑　小久保翔志　鈴木秀幸　唐澤秀明　鈴木健弘　鈴木千登世　内藤　剛　海野倫明　*阿部高明 (*責任著者)

雑誌名：Scientific Reports

**【先行文献】**

Shima, H. *et al*. A novel indole compound MA-35 attenuates renal fibrosis by inhibiting both TNF-alpha and TGF-beta1 pathways. *Sci Rep* **7**, 1884.

インドール化合物 Mitochonic acid 35（MA-35）は TNF-α、TGF-$\beta_1$ シグナリングを阻害し腎臓の線維化を抑制する

**【お問い合わせ先】**

**（研究に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科
病態液性制御学分野
教授　阿部 高明（あべ たかあき）
電話番号：022-717-7163
E メール：takaabe@med.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
FAX 番号：022-717-8187
E メール：pr-office@med.tohoku.ac.jp