

論 文 内 容 要 旨

題目 Resveratrol inhibits development of colorectal adenoma via suppression of LEF1; comprehensive analysis with connectivity map

(Resveratrol は LEF1 を抑制することで大腸腺腫の発生を抑制する ; connectivity map を用いた網羅的解析)

著者 Hironori Wada, Yasushi Sato, Shota Fujimoto, Koichi Okamoto, Masahiro Bando, Tomoyuki Kawaguchi, Hiroshi Miyamoto, Naoki Muguruma, Katsuhisa Horimoto, Yui Matsuzawa, Michihiro Mutoh, Tetsuji Takayama

2022年9月9日発行

Cancer Science に発表済

DOI: 10.1111/cas.15576

内容要旨

大腸癌の死亡率は欧米を中心に依然高く、我が国においても癌死亡原因の第2位であり、有効な予防法の確立が求められている。大腸癌の予防においては、前癌病変である腺腫に対する薬剤の抑制効果を調べる化学予防(ケモプリベンション)の臨床試験が多数行われており、アスピリンや非ステロイド性消炎鎮痛薬などの腺腫に対する抑制効果が報告されているが、未だ承認された薬剤は無い。そこで本研究では、まず腺腫の遺伝子発現プロファイルから腺腫特異的な遺伝子発現シグネチャーを作製した。また、多数の既存薬剤のヒト全ゲノム遺伝子発現に及ぼす効果を調べた Connectivity Map (CMAP) を用いて、腺腫の遺伝子発現シグネチャーを打ち消す薬剤をランキングし、ヒト腺腫オルガノイドを用いてもっとも抑制効果の高い薬剤を抽出した。さらに、動物実験により予防候補薬剤の抑制効果を検証するとともに、その抑制機序を検討した。

まず、大腸腺腫患者3例より腺腫と正常組織を生検採取し、DNA マイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現プロファイルより腺腫に特異的な遺伝子シグネチャーを作製した。また、米国 FDA が既に承認した 1309 種類の薬剤のヒト全ゲノム遺伝子発現に対する効果をデータベース化した CMAP を用いて、腺腫の遺伝子シグネチャーを打ち消す化合物をランキングした。上位の候補薬剤を絞り込み、副作用が少なく、経口長期間投与可能な薬剤 15 種類に絞り込んだ。一方、大腸

様式(8)

腺腫患者より腺腫及び正常組織のオルガノイドを樹立し、15種類の薬剤の抑制効果(IC【inhibitory concentration】50)を検討した。その結果、resveratrolが腺腫に対して最も強い抑制効果を示した。

次いで、家族性大腸腺腫症のモデルマウスであるAPC(Adenomatous Polyposis Coli) ^{MIN/+}マウスにresveratrolを15 mg/kg, 30 mg/kgまたは溶媒のみを8週間投与して小腸/大腸における腺腫数を評価したところ、治療群ではいずれも有意に抑制された(p<0.05)。同様に、azoxymethane 誘導大腸発癌ラットモデルにresveratrolを10 mg/kg, 100 mg/kgまたは溶媒のみを16週間投与したところ、治療群における腺腫数はいずれも有意に抑制された(p<0.05)。Resveratrolの腺腫抑制機序を調べるために、ラット治療群と対照群の腺腫の遺伝子発現プロファイルを調べたところ、大腸腫瘍に関わる35個の遺伝子が抽出され、このうちLEF1遺伝子の発現が最も強く抑制されていた。LEF1 (lymphoid enhancer binding factor 1) はWntシグナルの下流に位置し、転写因子としてMYCなどのWnt関連遺伝子の転写を促進して細胞増殖を促進する。腺腫オルガノイドにresveratrolを添加したところ、LEF1発現が有意に低下し、MYC発現も明らかに低下した。

以上より、resveratrolはWntシグナルの下流に位置するLEF1を抑制することにより大腸腺腫の発生を抑制することが示唆された。本研究は、多数の既存薬剤を網羅的に解析して大腸癌予防薬を抽出した初めてのdrug repositioning研究であり、resveratrolはほとんど副作用が無いことから、速やかに臨床試験に進むことができる。