

論 文 内 容 要 旨

題目 Lansoprazole inhibits the development of sessile serrated lesions by inducing G1 arrest via Skp2/p27 signaling pathway

(Lansoprazole は Skp2/p27 シグナル伝達経路を介して G1 期停止を誘導し sessile serrated lesions の発生を抑制する)

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

2023 年 11 月 22 日発行 Journal of Gastroenterology に Online で先行発表済

DOI : 10.1007/s00535-023-02052-0

内容要旨

大腸癌の死亡率は本邦を初め諸外国において上位を占め、有効な予防法の確立が急務である。大腸癌は、主に前癌病変である腺腫から発生すると考えられてきたが、近年、sessile serrated lesion (SSL) から発生する Serrated-neoplasia pathway が明らかにされ、全大腸癌の 20~30%を占めている。大腸癌の予防研究では腺腫を標的とした臨床試験によりアスピリンなどの有効性が報告されているが、SSL を標的とした予防研究は報告されていない。一方、近年、米国食品医薬局 (Food and Drug Administration; FDA) 承認の薬剤 (1309 個) の全ゲノム遺伝子発現に対する効果を調べてデータベース化した Connectivity Map (CMAP) を用いて、各疾患の治療薬の開発が行われている。また、オルガノイド培養技術の開発により、SSL を永続的に培養することが可能となり、*in vitro* における薬剤の評価が可能となった。そこで本研究では、これらの技術を応用して前癌病変である SSL を標的とした大腸癌予防薬の開発を試みた。

まず、3 例の SSL を有する患者より大腸内視鏡下に病変部と正常部の生検組織を採取し、DNA マイクロアレイ解析により SSL 特異的遺伝子シグネチャーを作製した。また、1309 個の薬剤からなる CMAP を用いて、SSL 特異的シグネチャーを効率良く打ち消す化合物をランキングした。上位 221 個の薬剤を抽出し、副作用が少なく、経口で長期間投与可能な 17 種類の薬剤に絞り込んだ。次いで、新たな SSL 患者より内視鏡下に生検採取した SSL 組織よりオルガノイドを樹立

様式(8)

し、17 個の候補薬剤の抑制効果 (IC50) を評価した。その結果、Lansoprazole (LPZ) が SSL に対して最も強い抑制効果を示した。さらに、LPZ の *in vivo* における有効性を検証するため、SSL の同所移植モデルマウスを作製した。すなわち、SSL オルガノイドに GFP/Luciferase を導入し、重度免疫不全 NOG マウスの大腸に同所移植したところ、ルシフェリン投与により腫瘍部に発光シグナルを認め、その強度は経時的に漸増した。SSL 移植マウスに LPZ 50mg/kg を 8 週間投与したところ、対照マウスに比べて発光強度は抑制された。さらに、LPZ の SSL に対する抑制機序を調べるため、LPZ 処理 SSL オルガノイドのマイクロアレイ解析とパスウェイ解析を行ったところ、多くの細胞周期関連パスウェイに変動が認められた。そこで、フローサイトメトリー法により LPZ 処理 SSL の細胞周期解析を行ったところ、G1 期細胞の増加が認められ G1 期停止を誘導していると考えられた。LPZ 処理 SSL において発現の変動した遺伝子のうち、ユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成要素である S 期キナーゼ関連タンパク質 2 (Skp2) は細胞周期制御タンパクである p27 をユビキチン化することにより G1 期進行に関与すると考えられている。そこで、LPZ 処理 SSL における各蛋白質発現をウエスタンブロット法で確認したところ、Skp2 の発現低下と p27 の発現上昇が確認された。

以上より、LPZ は Skp2 の発現低下を介して p27 の発現を上昇させ、G1 期停止により SSL の増殖を抑制することが明らかとなった。今後、LPZ 投与症例の疫学的大腸癌予防効果の検証や、LPZ 投与による SSL や大腸癌の抑制効果を検証する臨床試験を検討している。