

「プリン代謝を制御するチロシンキナーゼ ITK の舌がんに対する分子標的治療の可能性」を論文発表

2021年7月4日

日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野

舌がんは口腔に発生する悪性腫瘍の中では最も頻度の高いがんです。チロシンキナーゼ活性を抑制する分子標的治療が肺がんなどで行われていますが、口腔がんでは EGFR を阻害する抗体医薬品だけが臨床で認可されています。舌がんに対する新しい分子標的を探索したところ、TEK ファミリーである interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) が高発現する I/II 期舌がんが発現していない症例に比較して有意に全生存期間が短いことを見出しました (図 1)。

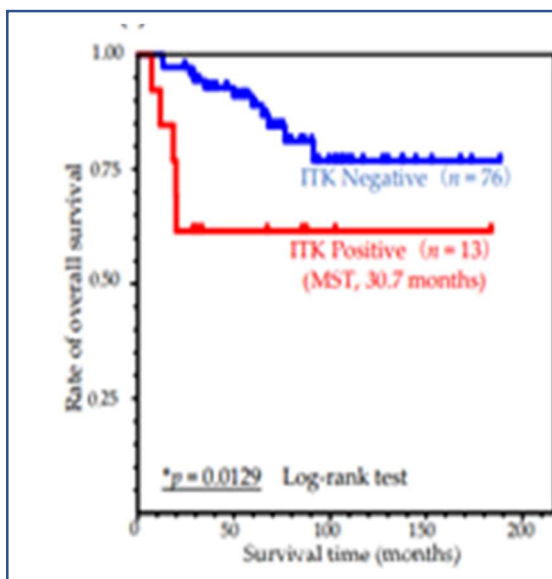


図 1 : ITK 発現と I/II 期舌がんの生存期間の関係

ITK が強発現している患者群 (赤線) は発現していない患者群 (青線) に比較して生存期間が短い (log-rank test, $p=0.0129$)。国立がん研究センター中央病院と東京歯科大学の症例をレトロスペクティブに解析。

ITK 遺伝子を導入し強発現する舌がん細胞株を樹立したところ、強発現細胞株は対照細胞株に比較して増殖速度を増加させ、免疫不全マウスの皮下移植でも移植腫瘍を増大させました (図 2)。

図2：ITK 強制発現舌がん細胞株の免疫不全マウス移植モデルによる腫瘍増殖

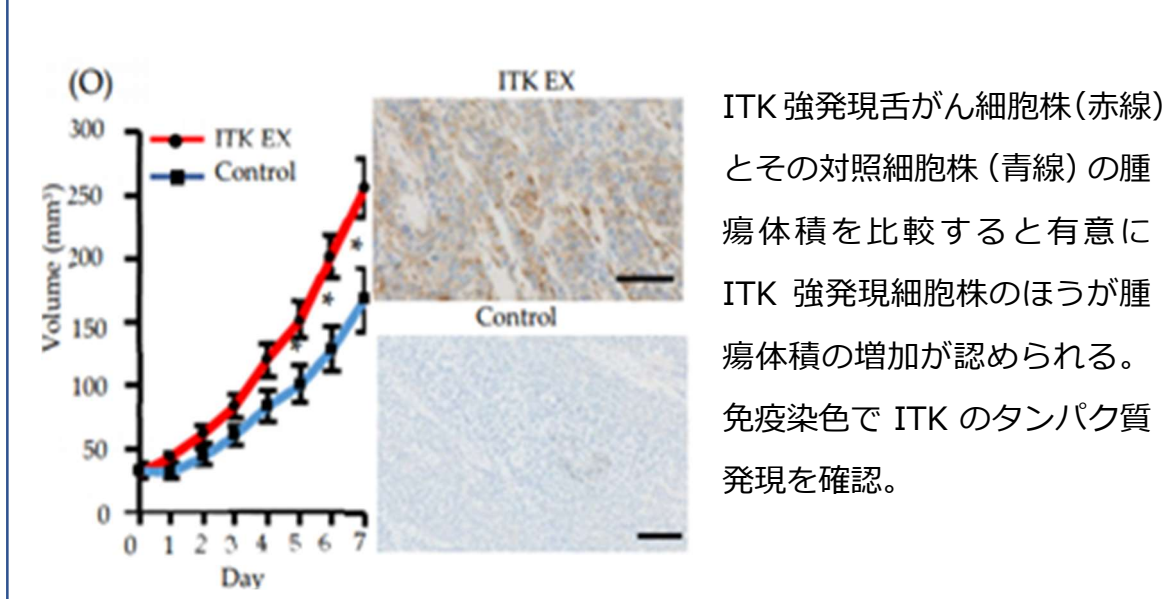
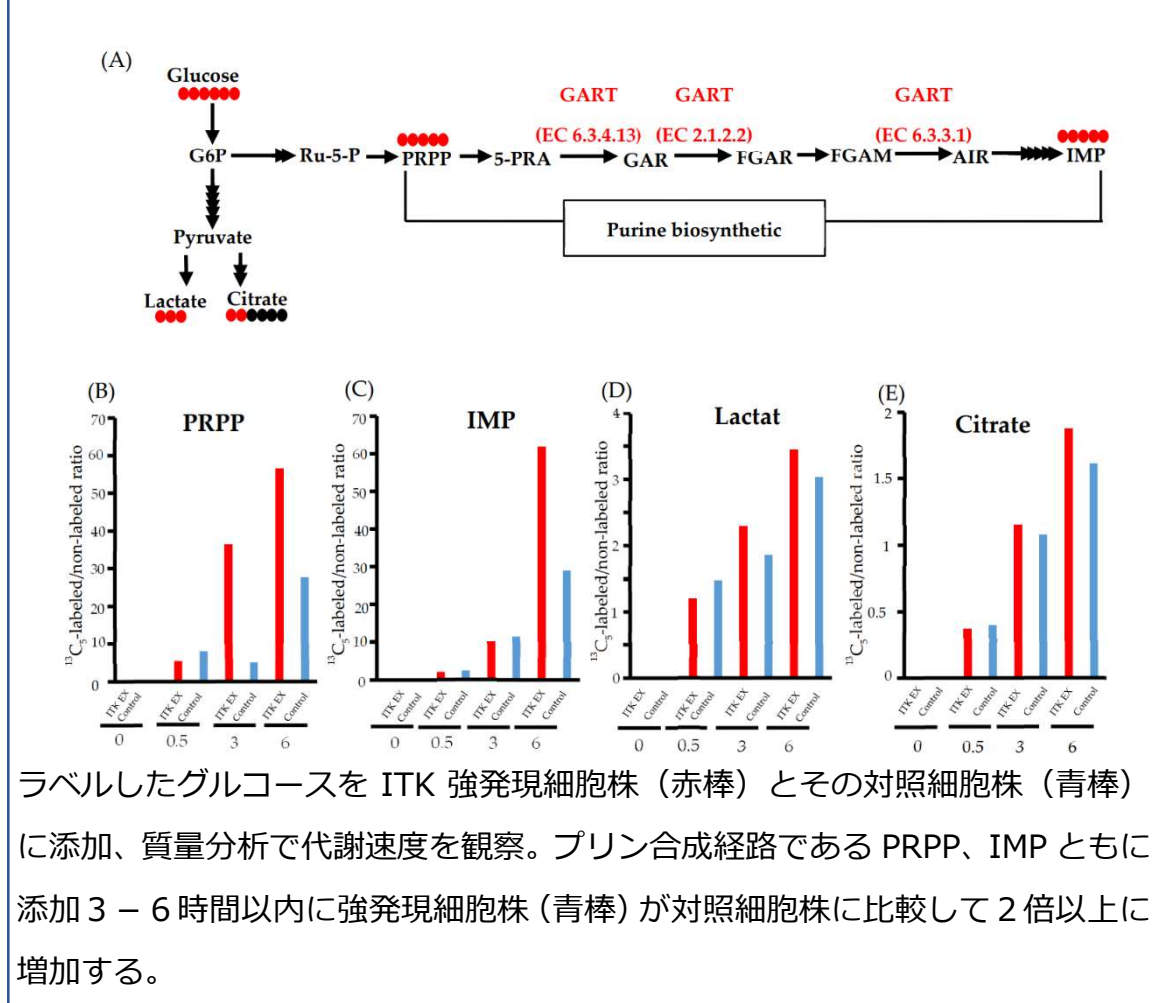


図3：ITK 強発現によるプリン代謝、乳酸、クエン酸の代謝解析



ITK がリン酸化する基質をリン酸化プロテオーム解析で探索したところ、プリン代謝にかかわる酵素である trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3 (GART) のチロシンペプチドが特異的にリン酸化することを発見しました。さらに、ITK を強発現する舌がん細胞株のメタボローム解析を行ったところ、乳酸やクエン酸塩代謝には変化が見られませんでした。PRPP や IMP などの単位時間あたりのプリン合成経路の増加が確認できました (図 3)。また ITK の自己リン酸化を抑制する化合物を強発現細胞株に添加すると、GART にリン酸化は抑制され、それと同時に細胞増殖速度を有意に抑制することができました。

本研究の意義、今後の展開

今回の研究から ITK がプリン代謝経路の活性化に深く関与し、舌がんの増殖に促進していることを世界で初めて示すことができました。がんではプリン代謝が増強していることが知られています。抗がん剤の中にはプリン代謝拮抗でがんの DNA 合成を抑制することで、がん増殖を抑える薬剤も存在します。

ITK は舌がんの分子標的として利用できるかもしれません。

研究チーム

本研究は、日本医科大学生体機能制御学分野、国立がん研究センター中央病院、東京歯科大学口腔顎顔面外科学分野、医薬基盤研究所プロテオームリサーチプロジェクト、慶應大学医学部医化学教室、カルナバイオサイエンスの共同研究による成果です。

特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域 (研究開発総括：清水孝雄) 研究開発課題名「代謝システム制御分子の系統的探索による治療戦略創出と創薬展開」(研究開発代表者：加部泰明、主たる分担研究者 本田一文)、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) (研究代表 本田一文)

の支援で行われました。

発表論文

Kaoru Onidani, Nami Miura, Yuki Sugiura, Yuichi Abe, Yukio Watabe, Takanori Kakuya, Taisuke Mori, Seiichi Yoshimoto, Jun Adachi, Takao Kiyoi, Yasuaki Kabe, Makoto Suematsu, Takeshi Tomonaga, Takahiko Shibahara, and Kazufumi Honda. Possible Therapeutic Strategy Involving the Purine Synthesis Pathway Regulated by ITK in Tongue Squamous Cell Carcinoma. **Cancers** 2021, 13, 3333. <https://doi.org/10.3390/cancers13133333>