



がん細胞の薬剤感受性の 概日リズム制御メカニズムを解明 ～抗がん剤時間治療への期待～

平成 25 年 4 月 11 日

古くから、がん細胞の抗がん剤に対する感受性には「時刻」の違いによる変動があることが知られていました。多くの場合、抗がん剤による細胞死は p53 と呼ばれるタンパク質の蓄積によって引き起こされますが、九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野の大戸茂弘教授らの研究グループは、がん細胞内における p53 タンパク質の蓄積が概日リズムを示すことを見出し、このリズムが原因となって抗がん剤への感受性に時刻の違いによる変動が生じることを明らかにしました。この研究成果は、体内時計とがん細胞の薬剤感受性とを結びつける新しい知見であり、より効果的で安全性の高い抗がん剤治療に繋がることが期待されます。

この研究は、文部科学省・科学研究費補助金の支援のもとで行われました。

この研究成果は、国際科学誌「*Cancer Research*」に 2013 年 4 月 11 日付けオンライン版で発表されました。

論文名:

Rhythmic Control of the ARF-MDM2 Pathway by ATF4 Underlies Circadian Accumulation of p53 in Malignant Cells

URL: *Cancer Research*

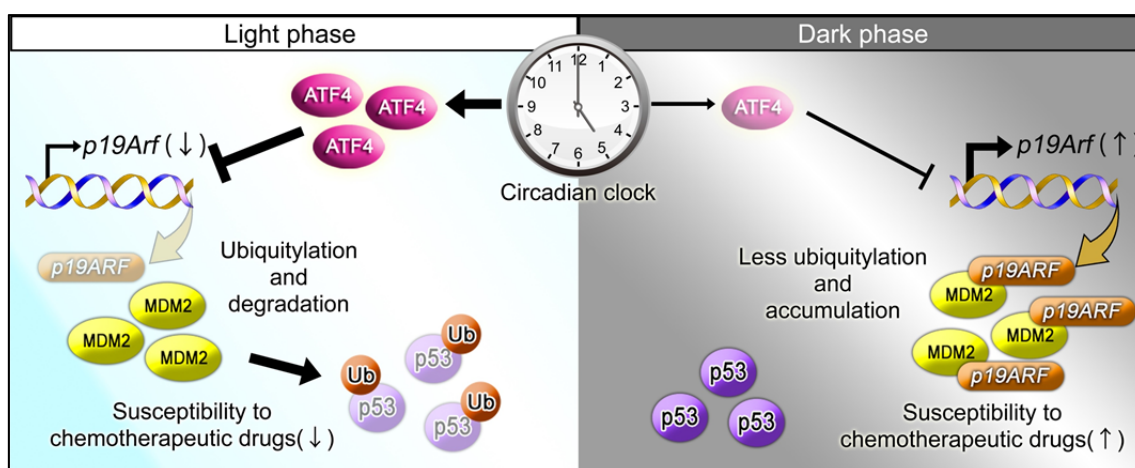
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2013/04/11/0008-5472.CAN-12-2492.abstract>

研究の背景

抗がん剤による細胞死は、主に p53 と呼ばれるタンパク質の蓄積によって引き起こされます。p53 は DNA に障害が生じた場合などに細胞内に蓄積し、DNA の修復に関わる遺伝子の発現を誘導したり、異常を伴った細胞が増えるのを防ぐ働きがあります。しかし、抗がん剤によって著しい DNA 障害が生じた場合などにはアポトーシスなどの細胞死を誘導するため、抗がん剤による細胞死の中心的な役割を担う分子だと考えられています。一方、がん細胞の抗がん剤に対する感受性には概日性の変動（概日リズム）があることが知られていましたが、その詳細なメカニズムは不明でした

研究の成果

マウスに移植したがん細胞内において p53 タンパク質の発現量には概日リズムが認められました。このリズムは Activating transcription factor-4 (ATF4) と呼ばれる概日時計分子が、p19ARF（ヒトでは p14ARF）を介して、p53 タンパク質の分解酵素（MDM2）の働きを周期的に阻害することで引き起こされることが明らかになりました（図）。また、がん細胞内での p53 タンパク質の蓄積量が多い時刻に抗がん剤を投与すると、より高い抗がん効果が得られることも分かりました。



研究成果の意義

近年、薬に対する感受性や病態の概日リズムを考慮し、薬効が最も期待できるタイミング（一日の中での時刻）に薬の服用を行う「時間薬物療法」の有用性が明らかになってきています。しかしながら、抗がん剤の時間治療は一部の薬剤においてのみしか実施されていないのが現状です。今回の研究成果は、体内時計とがん細胞の薬剤感受性とを結びつける新しい知見であり、より効果的で安全性の高い抗がん剤治療に繋がることが期待されます。

お問い合わせ先

九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野 教授 大戸茂弘

電話：092-642-6610

メールアドレス：ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp