



## 癌細胞のトランスフェリン受容体 発現リズムの制御機構を解明

～癌の新規治療法へ期待～

平成 22 年 8 月 1 日

九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野の研究グループ（松永、岡崎、岡崎、宇都口、鈴木、丸山、小柳、大戸）は、癌細胞の増殖にかかわるトランスフェリン受容体の発現に日周リズムがあり、その発現リズムが癌遺伝子 c-Myc により制御されることを世界で初めて突き止めました。また、トランスフェリン受容体発現リズムを指標としたトランスフェリンリポソーム製剤の新規時間薬物送達方法の構築に成功しました。この研究成果によって、癌の生体リズム研究が一層進展すること、さらに将来、ドラッグデリバリーシステム(DDS)を応用した新規の癌の時間薬物療法の開発に繋がる可能性が期待されます。

この研究は、文部科学省がん特定領域研究および日本学術振興会の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、国際誌「Cancer Res」に 2010 年 8 月 1 日に公表されました。  
論文名; Circadian rhythm of transferrin receptor 1 gene expression controlled by c-Myc in colon cancer-bearing mice. Cancer Research 70(15), 6238-6246, 2010.（帝京大学の丸山教授との共同研究）

### 研究の背景

生体機能の多くに日周リズムが存在する。これらの生体リズムは、約24時間を周期とする分子時計により制御されている。またこれに関連し、薬の効果や副作用は投薬時刻により大きく異なることが知られている。癌細胞は活発に細胞分裂を繰り返し増殖するが、その増殖にも日周リズムが存在することが明らかにされている。癌細胞の増殖にとって鉄は重要な栄養素の一つであり、その取り込みはtransferrin receptor 1(TfR1)を介して行われる。現在、TfR1を介した鉄輸送を標的とした抗癌剤の開発が世界各国で行われ、その重要性が示めされている。しかしながら、癌細胞のTfR1の発現に日周リズムが存在するか否か明らかにされていなかった。本研究では、癌細胞に発現するTfR1の日周リズムの成因を体内時計の分子機構の側面から解析した。また、TfR1のリガンドであるtransferrinを結合したリポソームにオキサリプラチンを封入したリポソーム製剤（Tf-Lipo-L-OHP）の抗腫瘍効果に及ぼす投薬時刻の影響について検討した。

## 研究の成果

結腸癌細胞 (colon26 cell) を移植した担癌マウスを対象にTfR1発現リズムを測定した。その結果、癌細胞におけるTfR1発現には21:00（マウス活動期）に高値を示す有意な日周リズムが認められた。また、luciferase assay およびクロマチン免疫沈降法を用い、各種転写因子の影響について検討した結果、TfR1発現リズムは癌遺伝子であるc-Mycにより制御されていることが明らかとなった。次に、癌細胞のTfR1発現リズムを指標に、Tf-Lipo-L-OHPの抗腫瘍効果に及ぼす投与時刻の影響について検討した。その結果、9:00投与群と比較し21:00投与群において抗腫瘍効果が増強し、また腫瘍内L-OHPの取り込み量も21:00投薬群で上昇することが明らかとなった。

## 研究成果の意義

癌細胞の TfR1 発現には日周リズムが存在し、その日周リズムは癌遺伝子 c-Myc により制御されていることが明らかとなった。また、TfR1 発現リズムを指標とした投薬設計は、TfR1 を標的とする薬物治療に有用であることが示唆された。これらの結果より、癌細胞の分子リズムを標的とした創薬・育薬は、より有用性の高い癌化学療法 of 構築につながるものと思われる。

## 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