

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	胆汁酸応答性核内受容体 FXR に注目した胆管がん治療薬の探索				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	志津 怜太
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	大岡 央
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	志津 怜太

講演題目
FXR 活性化に基づく胆管がん進行抑制機構の解明とドラッグリポジショニングによる治療戦略の創出
研究の目的、成果及び今後の展望 胆管がんは予後不良の難治性がんであり、5 年生存率は 20%と低く、新たな治療戦略の確立が強く求められている。本研究では、胆汁酸応答性核内受容体 FXR に着目し、胆管がん進行抑制機構の解明と創薬応用を目的とした。 申請者らはこれまでに、タイ王国コンケン大学との共同研究により胆管がん患者 111 例の病理組織解析を行い、FXR タンパク質発現が腫瘍進行に伴い増加することを見出した。一方で、これらの組織において FXR の核内局在はほとんど認められず、転写因子としての活性化は起きていない可能性が示唆された。このことは、胆管がんにおいて FXR は「発現は亢進するが機能的には不活性化されている」という特徴的な状態にあることを示すものである。さらに、胆管がん細胞株を用いた機能解析により、FXR の活性化は上皮間葉転換（epithelial-mesenchymal transition, EMT）を顕著に抑制することを明らかにした。EMT はがん細胞の浸潤・転移能獲得に重要な過程であることから、FXR は胆管がん進行を抑制する分子として機能する可能性が示唆された。これらの知見は、FXR 活性化が胆管がんに対する有効な治療戦略となり得ることを強く示している。 FXR はこれまで主に脂肪肝や肝線維症、胆汁酸関連疾患を対象として創薬が進められてきたが、副作用発現等の問題から、胆汁酸以外の構造を有する FXR アゴニストで上市したものはない。一方で、核内受容体である FXR は比較的柔軟なリガンド結合ポケットを有しており、既存医薬品の中から新たな FXR 活性化化合物を同定できる可能性が高い。そこで本研究では、ドラッグリポジショニングの観点から、FDA 承認医薬品 1661 化合物を対象としたスクリーニングを実施した。その結果、27 化合物を FXR 活性化候補として抽出し、さらに哺乳動物ワンハイブリッドアッセイにより 19 化合物を FXR アゴニストとして同定した。これらのうち 14 化合物は、TGF-βにより誘導される EMT を有意に抑制し、FXR 活性化と EMT 抑制との関連を支持する結果が得られた。さらに、ドッキングシミュレーションにより、ニカルジピンが FXR リガンド結合ポケットに対して安定した結合様式をとることが示され、有望なリード化合物として同定された。 以上より、本研究は、胆管がんにおける FXR の機能的意義を分子レベルおよび細胞機能レベルで明らかにするとともに、既存医薬品を活用した新規治療戦略の可能性を提示するものである。今後は、in vivo モデルを用いた有効性検証および作用機序のさらなる解明を進めることで、胆管がんに対する新たな治療法の創出に繋げることが期待される。