



東北大学

報道機関各位



平成 28 年 1 月 4 日

東北大学大学院医学系研究科

クッシング病の新規治療薬の開発

- レチノイド X 受容体アゴニストの有効性の検証 -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 分子内分泌学分野の菅原 明（すがわら あきら）教授らの研究グループは、難治性内分泌疾患であるクッシング病の新規治療薬として、レチノイン酸（ビタミン A の代謝物）の受容体に対する薬剤である HX630 が有効である可能性を見出しました。

クッシング病は、脳下垂体に発生した腫瘍（下垂体腫瘍）が原因となってホルモンのバランスが崩れ、肥満、高血圧、糖尿病、骨粗しょう症、筋力低下、多毛、免疫力低下やうつ状態などを引き起こす疾患です。脳下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が過剰になることから、副腎皮質からステロイドホルモンが過剰産生され、上記の様々な症状を引き起こします。未治療の状態では心・血管病変や感染症により命にかかわる場合があります。治療法としては、下垂体腫瘍を外科的に摘出することが第一選択ですが、手術をしても症状が改善しない場合や術後の再発、病変部位によっては手術不可能な場合があります。そのような難治患者に対しては薬物療法が必要となりますが、現状では下垂体腫瘍をターゲットとした有効な薬剤が存在していないことから、根治は難しいのが実情です。本研究で薬剤 HX630 が ACTH 産生腫瘍に対する ACTH 分泌抑制作用・細胞増殖抑制作用を有することが初めて明らかとされたことから、HX630 が将来的に難治性クッシング病の新規治療薬たりうる可能性が示されました。

本研究成果は、2015 年 12 月 29 日午後 2 時（米国東部標準時、日本時間 12 月 30 日午前 4 時）に PLOS ONE 誌（電子版）に掲載されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金、および文部科学省 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）の支援を受けて行われました。

【研究のポイント】

- 国の指定難病であるクッシング病には有効な治療薬がない。
- クッシング病の原因となる ACTH の過剰分泌や ACTH 産生腫瘍の増殖が HX630 投与によって抑えられた。
- HX630 は難治性クッシング病の新規治療薬となる可能性がある。

【研究内容】

国の指定難病であるクッシング病は、脳下垂体に発生した腫瘍（下垂体 ACTH^{注1} 産生腫瘍）が原因となってホルモンのバランスが崩れ、肥満、高血圧、糖尿病、骨粗しょう症、筋力低下、多毛、免疫力低下やうつ状態などを引き起こす疾患です（図 1）。クッシング病の治療薬としては、腫瘍の細胞増殖と腫瘍からの ACTH 分泌の両者を抑制することが条件となりますが、現在、有効な治療薬がありません。以前に我々は、ホルモン核内受容体である RXR^{注2} が下垂体 ACTH 産生細胞やヒトのクッシング病組織で発現していることを見出していたことから、今回、RXR 活性化剤である HX630 がクッシング病の治療薬となる可能性を検討しました。試験管内の実験において、マウス下垂体由来 ACTH 産生細胞である AtT20 細胞に HX630 を添加したところ、同細胞からの ACTH 分泌が抑制されることが見出されました。このメカニズムとして、HX630 が ACTH の前駆体であるプロオピオメラノコルチン（POMC^{注3}）の遺伝子発現を、転写因子 Nur77・Nurr1 を介して抑制していること（図 2 左下）が明らかとなりました。さらに、HX630 が AtT20 細胞に対して増殖抑制作用・アポトーシス^{注4} 促進作用も有すること（図 2 右上）も認められました。そこで、ヌードマウス^{注5} に AtT20 細胞を移植して ACTH 産生腫瘍を形成した後に HX630 を投与したところ、その結果、HX630 投与群では対照群と比較して有意に腫瘍の増殖が抑制されていました（図 3）。以上の結果から、HX630 は難治性クッシング病の新規治療薬となる可能性が示されました。

【用語説明】

注 1. ACTH：副腎皮質刺激ホルモン。脳下垂体の前葉から分泌され、副腎皮質のステロイドホルモンの合成・分泌を促進する。

注 2. RXR：レチノイド X 受容体。ホルモン核内受容体の一種で、9-cis 型レチノイン酸と結合する。一般に DNA 上でレチノイン酸受容体 (RAR) と二量体を形成する。

注 3. プロオピオメラノコルチン (POMC)：ポリペプチド前駆体で、脳下垂体前葉で翻訳後プロセッシングを受けて ACTH になる。

注 4. アポトーシス：プログラムされた細胞死で、生体をより良い状態に保つために必要。

注 5. ニューマウス：免疫系が阻害されているため腫瘍の移植に拒絶反応を示さないマウス。

クッシング病 (国の指定難病)

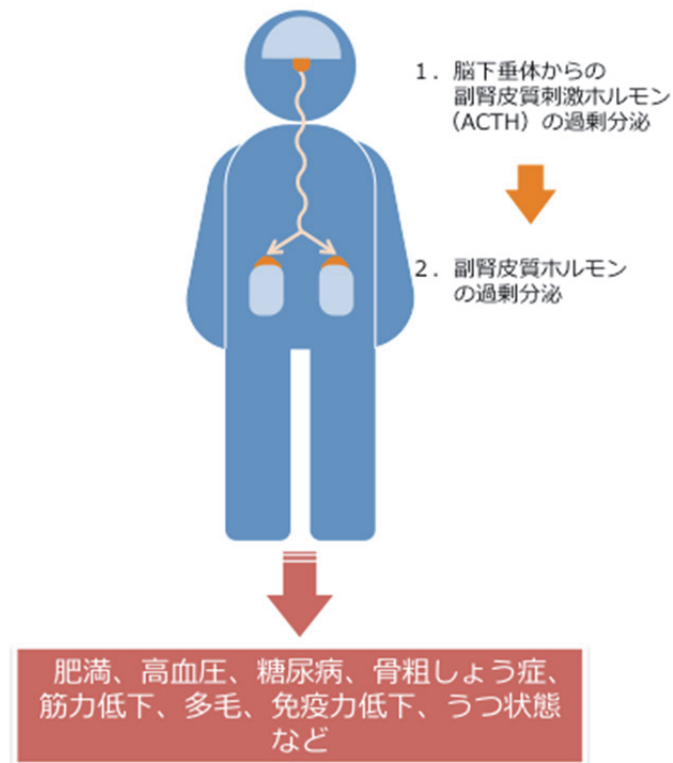


図 1. クッシング病とは

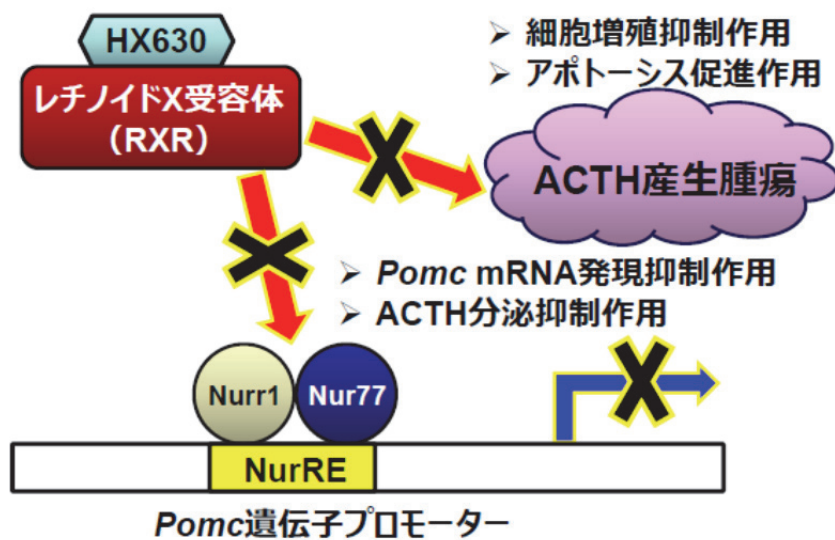


図 2. HX630 の抗クッシング病作用の分子機構

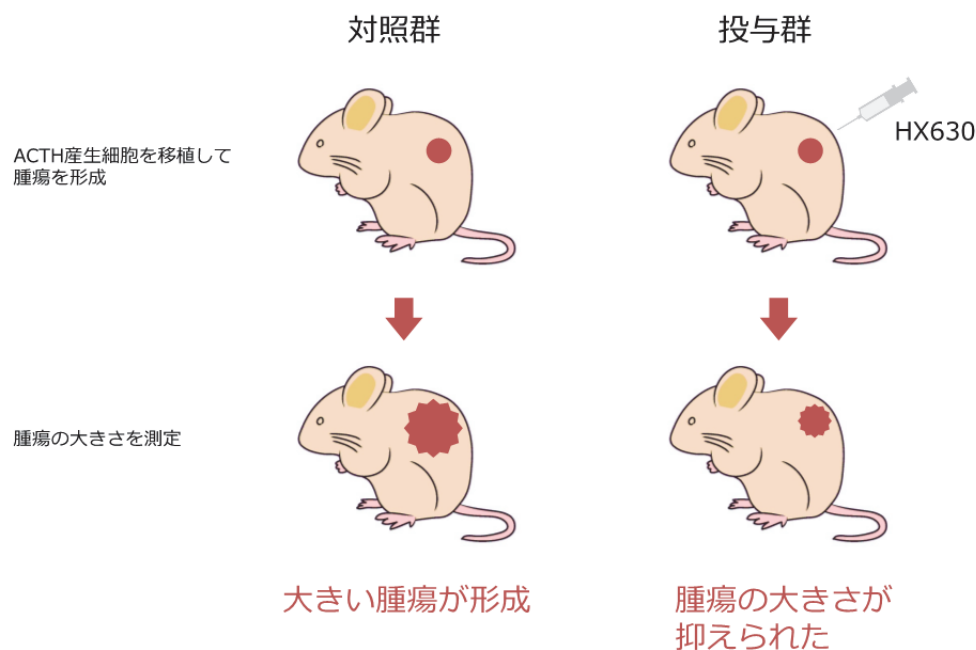


図 3. HX630 による腫瘍増殖抑制効果

【論文題目】

English Title: Effects of RXR Agonists on Cell Proliferation/Apoptosis and ACTH Secretion/Pomc Expression

和文タイトル:RXR アゴニストが細胞増殖/アポトーシスならびに ACTH 分泌/POMC 発現に及ぼす影響

Authors: Akiko Saito-Hakoda, Akira Uruno, Atsushi Yokoyama, Kyoko Shimizu, Rehana Parvin, Masataka Kudo, Takako Saito-Ito, Ikuko Sato, Naotaka Kogure, Dai Suzuki, Hiroki Shimada, Takeo Yoshikawa, Ikuma Fujiwara, Hiroyuki Kagechika, Yasumasa Iwasaki, Shigeo Kure, Sadayoshi Ito, Akira Sugawara

著者名: 箱田 明子、宇留野 晃、横山 敦、清水 恭子、レハナ パービン、工藤 正孝、伊藤 貴子、佐藤 郁子、小暮 直敬、鈴木 大、島田 洋樹、吉川 雄朗、藤原 幾磨、影近 弘之、岩崎 泰正、呉 繁夫、伊藤 貞嘉、菅原 明

掲載誌名、PLOS ONE

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

分子内分泌学分野

教授 菅原 明 (すがわら あきら)

電話番号: 022-717-7483

Eメール: akiras2i@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: hinada@med.tohoku.ac.jp