

ARID1A 遺伝子変異がんを対象に代謝を標的とした新たながん治療法を発見

国立研究開発法人国立がん研究センターと慈恵大学は、卵巣明細胞がん（特に日本人に多い）や胆道がん、胃がんなどアジア人に多いがんで、高頻度にみられる ARID1A 遺伝子の変異した患者に対する新しい治療法を見出しました。本研究成果は、米国がん専門誌「Cancer Cell」に 2019 年 1 月 24 日で発表されました。

がんの種類	ARID1A変異陽性がんの割合	世界の患者数	日本の患者数
卵巣明細胞がん	46%	1.2万人	1200人
子宮内膜がん	43%	18万人	6000人
胃がん	33%	38万人	42000人
卵巣類内膜がん	30%	1.3万人	600人
膀胱がん	28%	12万人	5600人
胆道がん	27%	5.0万人	6000人
膵臓がん	15%	6.0万人	5400人
肺腺がん	12%	15万人	8200人
皮膚がん	12%	3.4万人	2400人
大腸がん	10%	17万人	9000人

JAMA Oncol. 2018;4(11):1553-1568. 国立がん研究センターがん情報サービス 最新がん統計

国立がん研究センターがん情報サービスによる最新がん統計

ARID1A 遺伝子変異のあるがんについて

ARID1A 遺伝子は、様々な遺伝子の発現を促進する SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体の一員として働くタンパク質を作ります。そして、ARID1A タンパク質は、遺伝子変異によって、卵巣明細胞がん、子宮内膜がん、卵巣類内膜がんなどの女性のがんや、胃がん、胆道がんなどアジア人に多いがんで欠損しています。特に、日本人に多い卵巣明細胞がんでは、患者の二人に一人という高い割合です。そして、これらのがんは進行すると悪性であるため、有効な治療薬が求められています。

研究チームは、ARID1A 遺伝子変異の特徴である機能喪失性変異による代謝（メタボローム）異常と、この代謝異常を阻害することによる治療法を見つけ出すことに成功しました。機能喪失性変異を標的にすることでがんを治療する方法は、合成致死治療法と呼ばれ、新しい治療方法として BRCA1, BRCA2 遺伝子変異のある乳がんや卵巣がんの治療に用いられています。

ARID1A 遺伝子変異のあるがんは、抗酸化代謝物グルタチオンの量が少ないという弱点を発見し、APR-246 などのグルタチオン阻害薬やグルタチオン合成酵素に対する阻害薬を使うことで、ARID1A 欠損がんに対する抗腫瘍効果が示されることがわかりました。

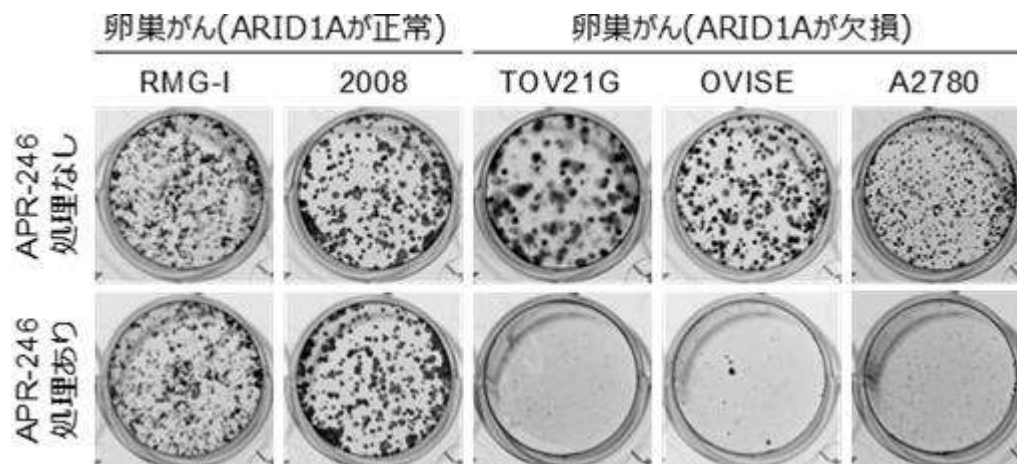
メタボロームを標的とした合成致死治療法の見



メタボロームを標的とした合成致死治療法の概要図

ARID1A 欠損がんでは、グルタチオンそのものや、グルタチオンを作り出す酵素を阻害すると、容易にグルタチオンの量が減少してしまいます。その結果、ROS が過剰となり、がん細胞は死に至ります。つまり ARID1A 欠損がんでは、グルタチオンやその合成にかかわるタンパク質が弱点（合成致死標的）であり、その阻害薬を用いることで、高い治療効果が期待できます。

すでにグルタチオンやその合成酵素の阻害剤はいくつか存在しています。特に、今回の研究では、グルタチオンを阻害する APR-246 (Aprea Therapeutics 社の治験薬) やグルタチオン合成酵素を阻害する buthionine sulfoximine (BSO) が、ARID1A 欠損がんの治療に有望であることを初めて示しました。



ARID1A を欠損したがんは、特異的に APR-246 (グルタチオン阻害薬) 処理により生存ができなくなる。

文 JST 客観日本編集部