

# Wnt inhibitor Dickkopf-1 as a target for passive cancer immunotherapy (研究論文の紹介)

著者	醍醐 弥太郎
発行年	2010-07
その他の言語のタイトル	抗Dickkopf-1(DKK1)抗体は癌細胞から分泌されたDKK1タンパク機能を中和して癌細胞にアポトーシスを誘導する コウ Dickkopf-1 DKK1 コウタイ ハ ガンサイボウカラ ブンピツサレタ DKK1 タンパク キノウ ヲ チュウワシテ ガンサイボウ ニ アポトーシス ヲ ユウドウスル
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/972">http://hdl.handle.net/10422/972</a>

## 最新研究論文の紹介

2011年1月11日 更新

Sato N, Yamabuki T, **Takano A**, Koinuma J, Aragaki M, Masuda K, Ishikawa N, Kohno N, Ito H, Miyamoto M, Nakayama H, Miyagi Y, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, **Daigo Y\***

### Wnt inhibitor Dickkopf-1 as a target for passive cancer immunotherapy. \*\*

Cancer Res. 2010;70:5326-36. PMID: 20551066

### 抗Dickkopf-1 (DKK1)抗体は癌細胞から分泌されたDKK1タンパク機能を中和して癌細胞にアポトーシスを誘導する

Nguyen MH, Koinuma J, Ueda K, Ito T, Tsuchiya E, Nakamura Y, **Daigo Y\***

### Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis. \*\*\*

Cancer Res. 2010;70:5337-47. PMID: 20551060

### CDCA5タンパク由来の細胞膜透過性ペプチドはERKキナーゼによるCDCA5のリン酸化を選択的に阻害し癌細胞の増殖を抑制する

(\*Corresponding author, \*\*オーダーメイド医療実現化プロジェクト(滋賀医大病院を含む12医療機関)試料を用いた研究, \*\*\*米国癌学会(AACR) 100th Annual Meeting, Scholar-In-Training Awards受賞研究)

#### 【要旨】

**悪性腫瘍に対する新規の抗体医薬とペプチド医薬の開発に向けた研究: 抗DKK1抗体と細胞膜透過性CDCA5由来ペプチドの抗腫瘍効果を検証**

#### 抗体医薬

癌細胞特異的に発現する細胞膜タンパク、癌細胞増殖因子として働く分泌タンパクは抗体医薬の有用な治療標的分子と考えられる。我々は分泌タンパクDKK1が肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆管癌、膵癌、乳癌、子宮頸癌組織で高レベルに発現し、患者血清中で高値を示して血清診断バイオマーカーとして有用であることを示した。抗DKK1抗体を培養液中に添加することにより癌細胞のアポトーシスが誘導されること、またマウスに移植した癌細胞は抗DKK1抗体の全身投与により増殖が抑制されることから、DKK1を介したシグナル伝達経路は癌の抗体療法の有望な標的と考えられる。

#### ペプチド医薬

肺癌のゲノムワイドな遺伝子発現情報解析により治療標的分子となるoncoproteinとしてCDCA5 (cell-division-associated 5)を同定し、262例からなる肺癌組織マイクロアレイ解析によりCDCA5が高レベルに発現している症例は有意に予後不良であることを示した。またCDCA5はERK (extracellular signal-regulated kinase)により、Serine 209でリン酸化を受けて、癌細胞の増殖に関わることを明らかにした。そこでCDCA5のSerine 209を含む20アミノ酸と11個のArginine(膜透過性配列)を融合した細胞膜透過性ペプチドを合成して肺癌細胞株の培養液中に添加したところ、ERKによるCDCA5の選択的リン酸化が競合的に阻害され、癌細胞の増殖が抑制された。以上の結果より、CDCA5とERKの酵素基質反応を選択的に阻害するペプチド医薬や低分子化合物は、副作用の少ない有望な肺癌治療薬となる可能性が示唆された。

文責 総合がん治療学講座・腫瘍内科 醍醐 弥太郎