

# コレステロールエステル化酵素を標的とした抗がん薬

## Anticancer drugs targeting cholesterol acyltransferase

Acyl-Coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT/SOAT)の生理的、病理的な役割

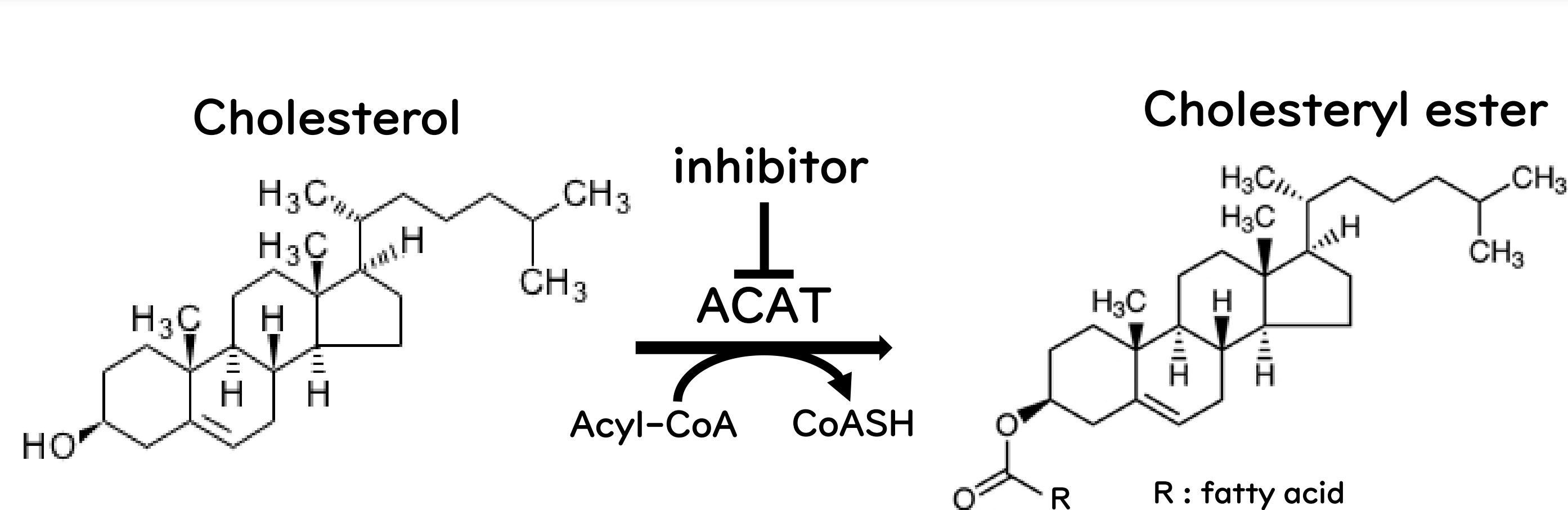


図1 ACATによるコレステロールのエステル化反応

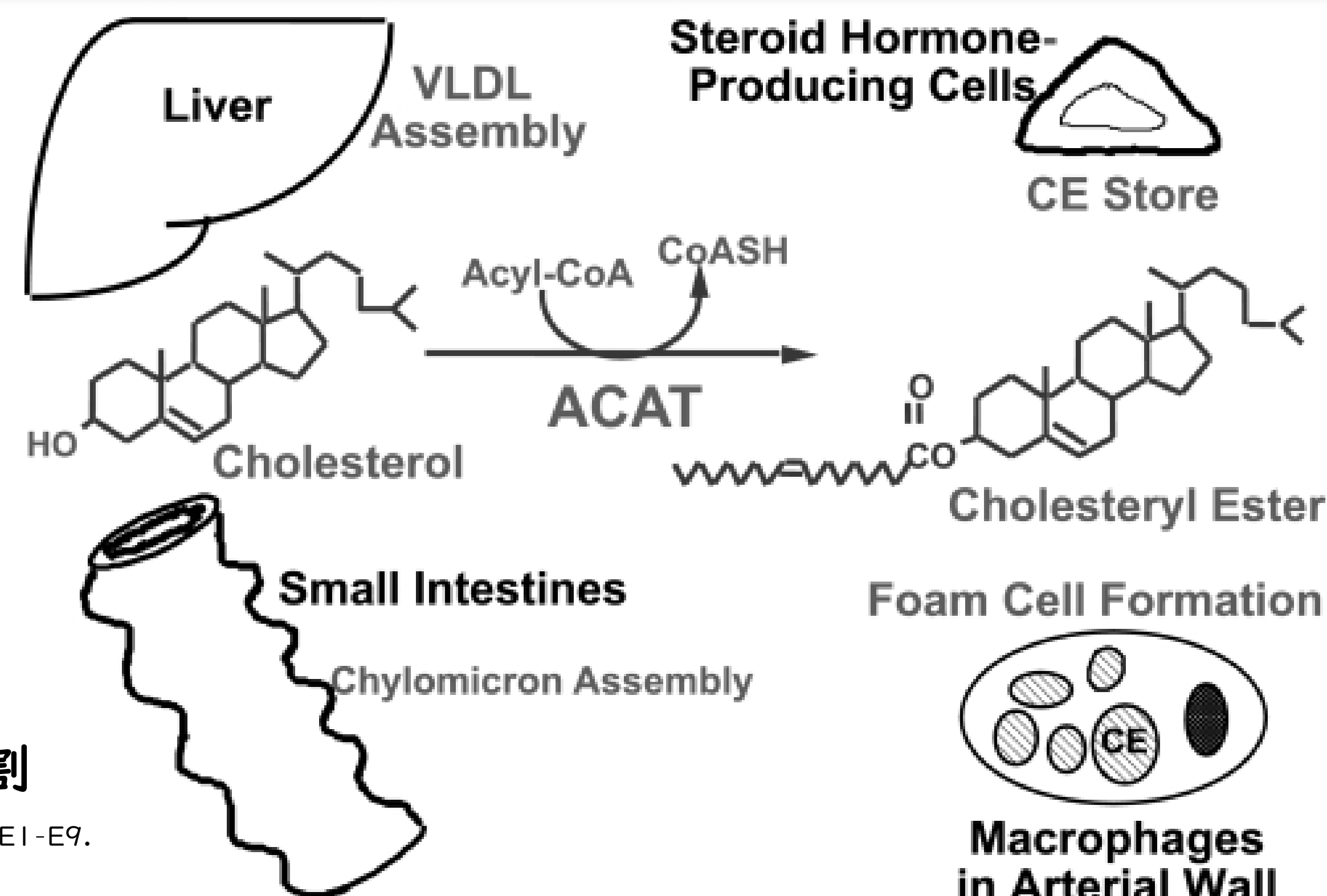


図2 生体内におけるACATの役割

TY Chang, Y Urano, et al, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009, 297, E1-E9.

- ACAT/SOATはコレステロールをコレステロールエステル（CE）に変換する小胞体局在型酵素である。
- 全身性に発現するACAT1と小腸や肝臓に主に発現するACAT2が存在する。
- 肝臓や小腸でリポタンパク質中のCEを形成する。
- ステロイド形成組織においてステロイドホルモン形成のためのCEの貯蔵に寄与する。
- マクロファージにおいてCEが蓄積すると泡沫化が進み、動脈硬化の初期段階に寄与する。
- ACAT阻害剤は動脈硬化治療薬としてヒト臨床試験が行われたが、有効な治療効果が得られなかった。

## 研究成果・技術の概要

複数のヒトのがん種のがん組織でACAT1の発現量が有意に上昇している

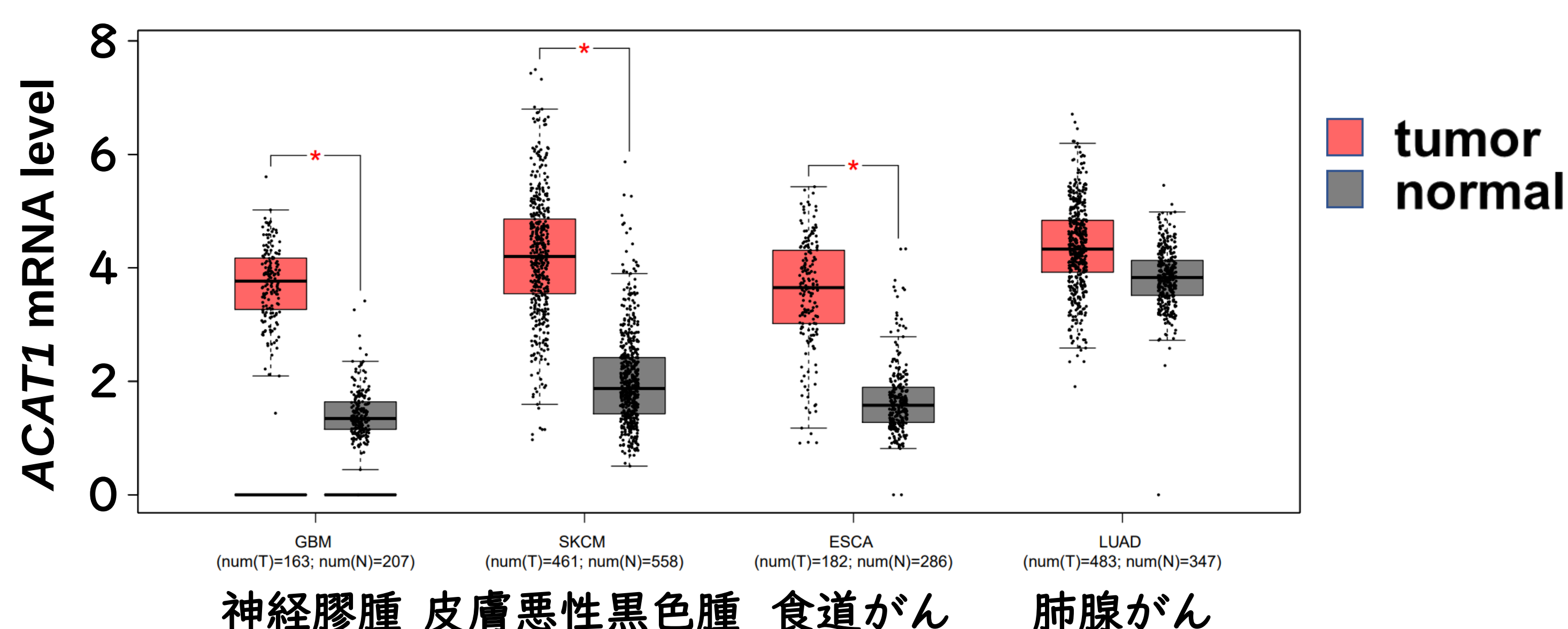


図3 がんの遺伝子発現データベースGEPID (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) を利用した ACAT1 mRNA発現量解析

ACAT阻害剤はマウスメラノーマ細胞の増殖を抑制する

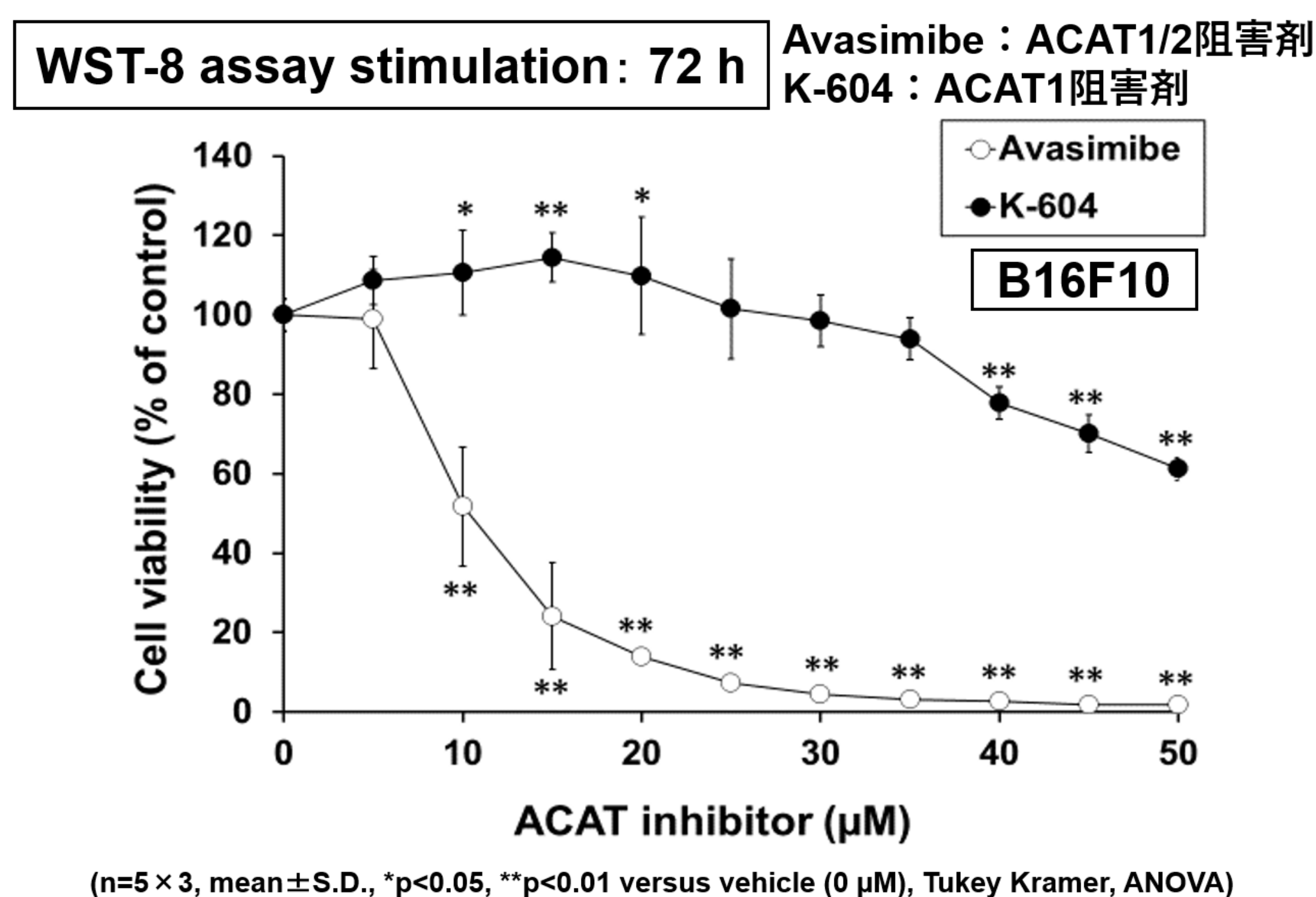


図4 マウスメラノーマ細胞（B16F10細胞）の細胞生存率に対するACAT阻害剤の濃度依存的効果

ACAT阻害剤やsiRNAによるノックダウンはヒトメラノーマ細胞の増殖を抑制する

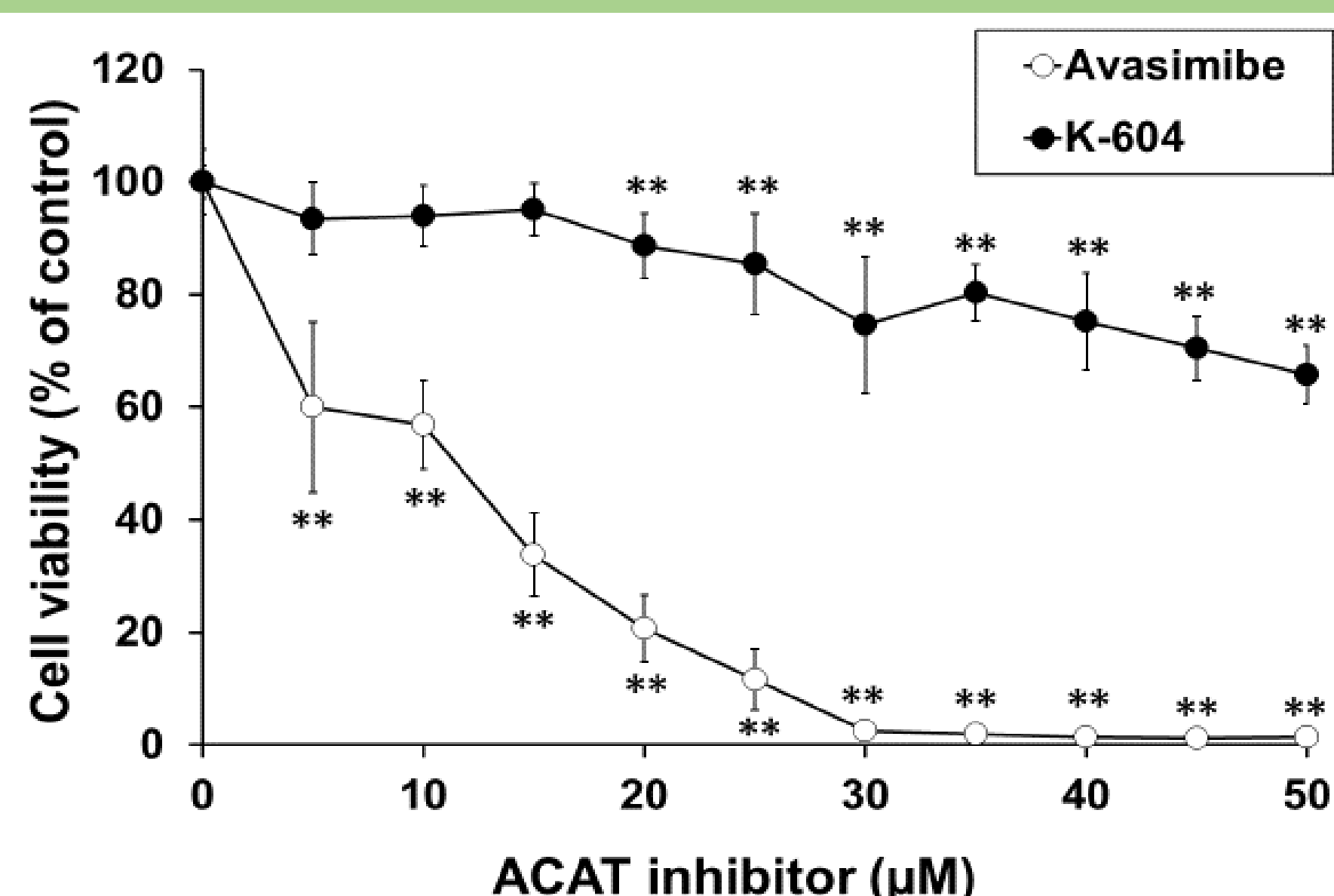


図5 ヒトメラノーマ細胞（SK-MEL-28細胞）の細胞生存率に対するACAT阻害剤の濃度依存的効果

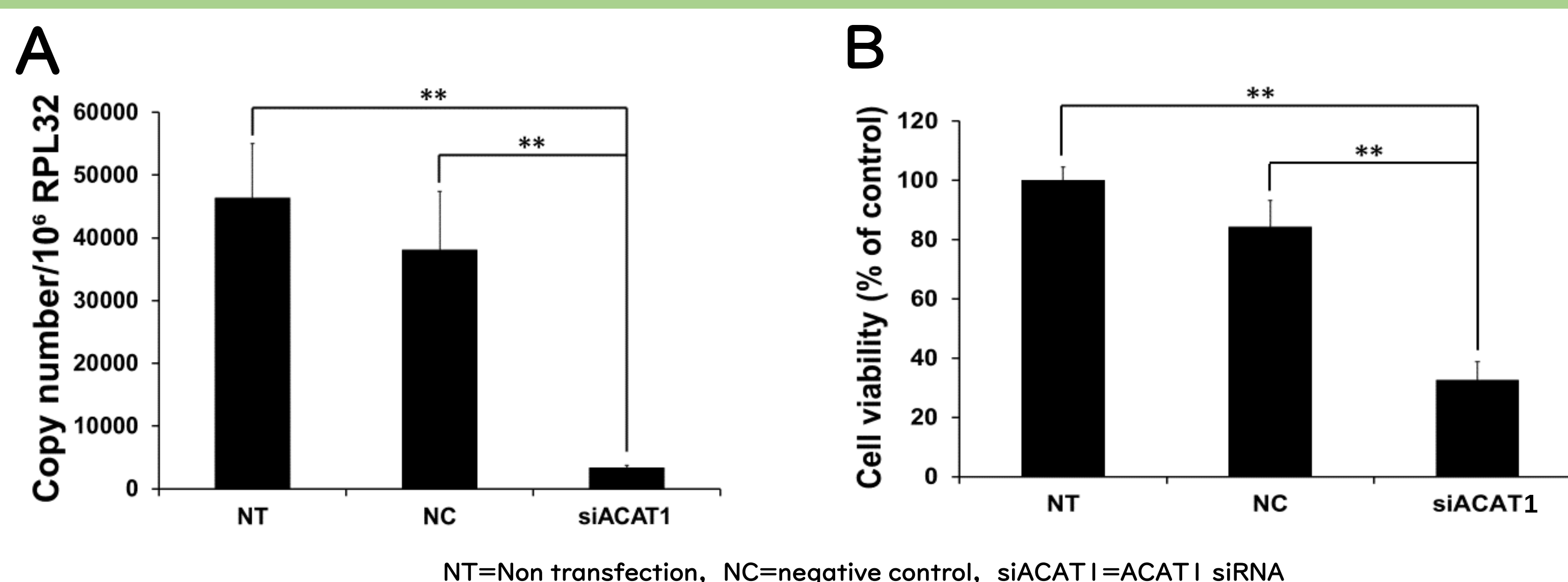


図6 ヒトメラノーマ細胞（SK-MEL-28細胞）に対するACAT1 siRNAの (A) ノックダウン効果と (B) 細胞生存率に対する効果

## 担癌マウスモデルにおいてACAT阻害剤 (Avasimibe)の投与は悪性黒色腫細胞の腫瘍形成を減少させた

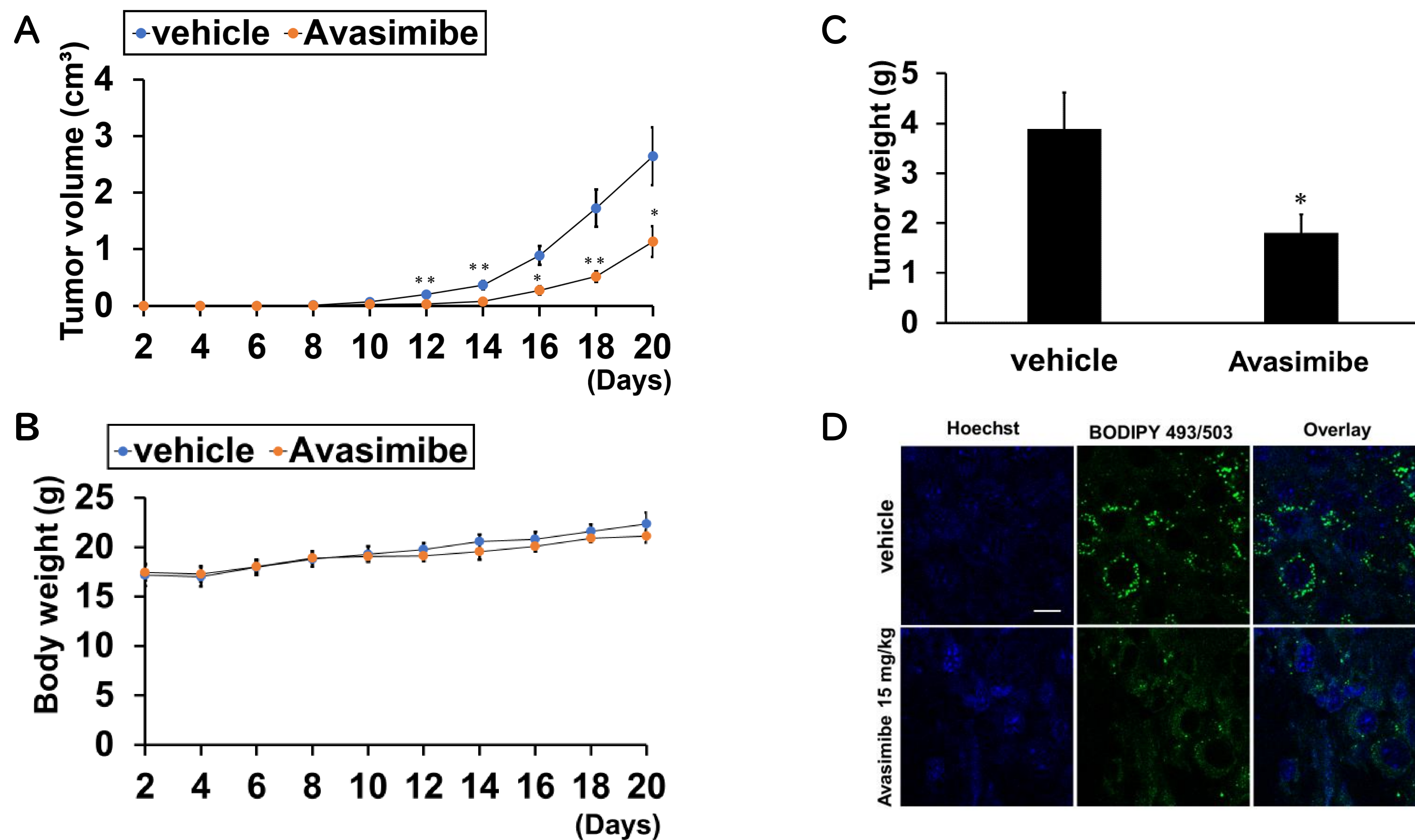


図7 モデルマウスにおけるACAT阻害剤の腫瘍形成抑制効果

C57BL/6NCrSlcマウスのオスに対してB16F10細胞を移植した24時間後から、Avasimibe (15 mg/kg, once every 2 days)を腹腔内投与し、それを3週間継続した。A) 腫瘍体積の変化。B) 体重の変化。C) 3週間後の腫瘍重量の変化。D) BODIPY 493/503を用いた腫瘍内脂肪滴の染色結果。

## ACAT阻害剤はさまざまながん細胞の増殖を抑制する

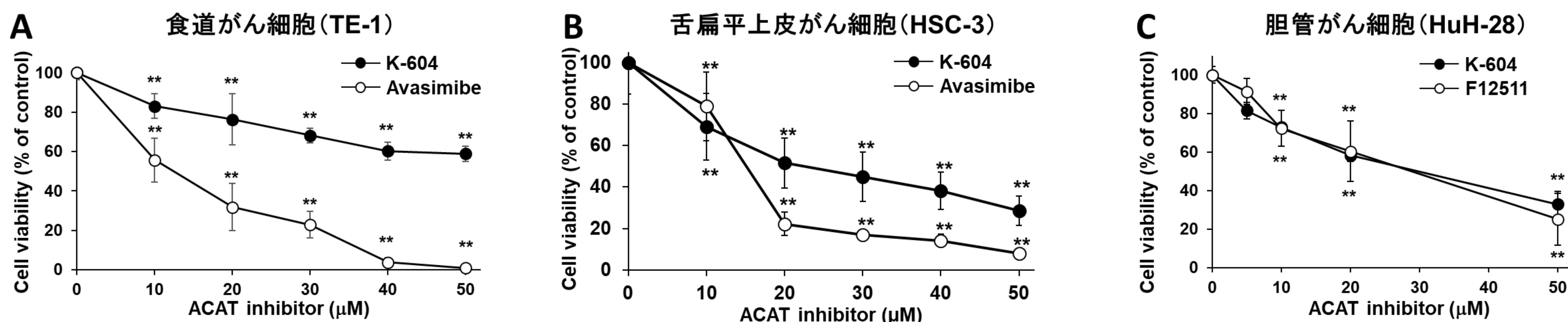


図8 各がん細胞におけるACAT阻害剤の効果

A) ヒト食道がん細胞 (TE-1細胞)、B) ヒト舌扁平上皮がん細胞 (HSC-3細胞)、C) ヒト胆管がん細胞 (HuH-28細胞) の細胞生存率に対するACAT阻害剤の濃度依存的効果

【出願番号】特願2021-174547

【発明の名称】胆道がん、皮膚がん、食道がん、及び頭頸部扁平上皮がんからなる群より選択される少なくとも1種の予防又は治療剤

## 本技術の特徴や有意性

- ACAT mRNAの発現が上がっていたがん種では、ACAT阻害剤やACAT siRNAによるACATの機能阻害により、がん細胞増殖が抑制された。
- 担癌マウスモデルにおいても、ACAT阻害剤の投与はコレステロールエステルを減少させ、腫瘍形成を抑制した。
- ACAT1ノックアウトマウスは劇的な表現型は示さずほぼ正常であることから、ACATの機能阻害による副作用は少ないと期待される。
- ACAT阻害剤は臨床試験まで進んだものも多く、既存薬の再開発であるドラッグリポジショニングにより迅速な創薬が可能となる。