

## GLP-1 受容体作動薬・Exendin-4 が前立腺癌抑制効果を有することを発見

福岡大学 医学部 内分泌・糖尿病内科

教授 柳瀬敏彦

准教授 野見山崇

### 研究の背景

近年糖尿病患者は爆発的な増加の一途をたどっている。血糖コントロールの目標が、血糖値や HbA1c 値を低下させるのみならず、患者の生活の質を保ち健常人と変わらない寿命を全うすることにある事から、抗糖尿病薬の副次的な効果を検討することは、投薬の選択に寄与する重要な研究課題と考える。その中でも、糖尿病や抗糖尿病薬と癌は近年注目されつつある重要な課題である。なぜなら、本邦の 2 型糖尿病患者における最も重要な死因は癌であるからだ。

今回我々は前立腺癌に着目した。前立腺癌の発症は糖尿病患者では決して多くない事が言われているが、肥満や 2 型糖尿病を併発した前立腺癌患者の予後が悪い事が知られている。そこで今回我々は、2 型糖尿病の治療薬の一つである GLP-1 受容体作動薬・Exendin-4(Ex-4)の前立腺癌に対する効果を検討・報告し、5 月 30 日付で Diabetes 誌に On line となった。

### 研究方法と結果

まず、術後のヒト前立腺癌組織における GLP-1 受容体の発現を免疫染色にて確認したところ、前立腺癌のマーカーである P504S と共染色され受容体の発現を認めることから、癌化した前立腺組織に GLP-1 受容体が発現していることが分かった。LNCap 細胞、PC3 細胞、ALVA-41 細胞、DU145 細胞といった 4 種類のヒト前立腺癌細胞株を Ex-4 存在下で培養すると、LNCap 細胞では容量依存性に有意な増殖抑制を認めたが、他の細胞では抑制効果は小さく、GLP-1 受容体発現が LNCap 細胞では他の細胞株に比して有意に高いことから、Ex-4 の前立腺癌細胞増殖抑制効果は GLP-1 受容体発現量に依存していることが分かった。Ex-4 は前立腺癌細胞の増殖を抑制はしたがアポトーシスは誘導せず、cAMP-PKA 経路を介して細胞増殖シグナルである ERK-MAPK のリン酸化を抑制することによって増殖抑制効果が惹起されていた。さらに、ヌードマウスに LNCap 細胞を播種させて、Ex-4 を浸透圧ポンプで持続投与すると、腫瘍径は血糖非依存性に有意に縮小し、in vivo においても Ex-4 が ERK-MAPK のリン酸化を抑制し、腫瘍の増大を抑制することが分かった。

### 考察と今後の展開

以上の結果は、GLP-1 受容体作動薬である Ex-4 の抗腫瘍効果を in vitro, vivo の両系において、そのメカニズムまで詳細に明らかにした最初の報告である。糖尿病と癌、インクレ

チンと癌は昨今大きな議論の的となっており、本研究は重要なインパクトを持つ報告と言える。また、本来抗糖尿病薬であるはずの **Ex-4** が血糖非依存性に抗腫瘍効果を有することは、インクレチンの新たな臨床的意義を明らかにするとともに、抗糖尿病薬の新たな可能性を示唆する重要な研究と自負している。

今後は他の癌における効果の検討や他の抗糖尿病薬との組み合わせによる相乗相加効果の有無を検討し、最終的にはヒトでの応用を夢見ている。

インクレチン関連薬を投与することにより、糖尿病患者の癌による死亡を減少できるという新たな治療選択がなされる日が来るかもしれない。