



2025年3月14日

報道関係者 各位

## 糖尿病治療薬の新たな抗腫瘍効果を発見

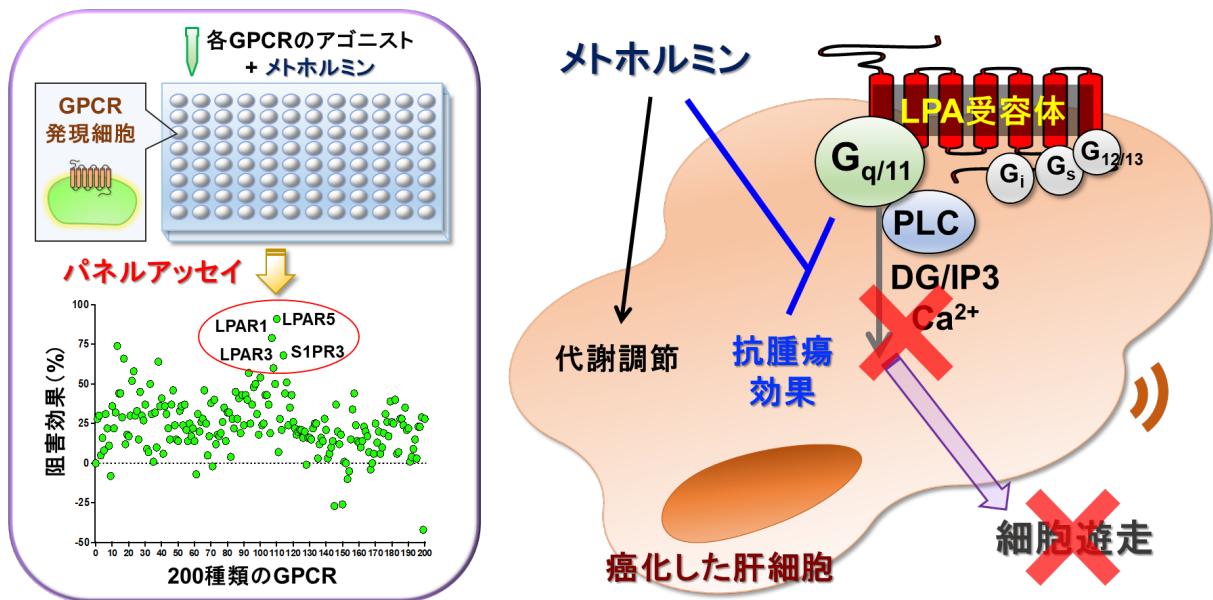
～200種類の受容体からスクリーニング～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の、白川純教授、佐藤幸市准教授らの研究グループは、株式会社タンソーバイオサイエンス（東京）との共同研究で、糖尿病治療薬であるメトホルミンが、リゾホスファチジン酸（LPA: Lysophosphatidic Acid）受容体を抑制することにより抗腫瘍効果を示す可能性を発見しました。

Gタンパク質共役受容体（GPCR: G protein-coupled receptor）は、癌治療の標的として知られていますが、抗腫瘍効果を持つことは知られているメトホルミンのGPCR への影響は不明でした。今回、200種類のGPCRに対してパネルアッセイを実施し、LPA受容体にメトホルミンは強い抑制作用を示すことがわかりました。また肝がん細胞株において、メトホルミンは、Gqタンパク質を介してLPA受容体による細胞内のカルシウム上昇や細胞の接着、細胞遊走を抑制しました。

日本人の糖尿病を有する人でも悪性腫瘍（癌）は死因の1位であり、特に肝細胞癌などのリスクが高くなることが報告されています。本研究によって、糖尿病治療薬の新たな標的を介した抗腫瘍効果の可能性が示され、肝細胞癌の治療法開発に貢献すると思われます。

本研究の成果はDiabetes Res Clin Pract誌（国際糖尿病連合: IDF）に掲載されました。



## 1. 本件のポイント

- 糖尿病がある人では肝細胞癌などの割合が多いことが知られている。
- 糖尿病治療薬であるメトホルミンは抗腫瘍効果を有することが報告されている。
- 200種類のGPCRに対するパネルアッセイを用いてメトホルミンで抑制される受容体を同定した。
- メトホルミンは、LPA受容体を介した肝がん細胞株の活性化を抑制した。
- 上記の結果は、新たな抗腫瘍治療の開発への応用が期待される。

## 2. 本件の概要

悪性腫瘍（癌）は、日本人の糖尿病を有する人でも死因の1位であり、特に糖尿病は肝細胞癌や膵臓癌などのリスクが高くなることが報告されています。そのため、日本人の糖尿病を有する人において、悪性腫瘍の早期発見や早期治療は大きな課題となっています。天然物由来の化合物から合成されたメトホルミンは、1950年代に開発されたビグアナイド薬に分類される糖尿病治療薬で、欧米では2型糖尿病治療の第一選択薬として使用されることも多い薬剤です。これまで、様々なヒトの臨床研究や動物を用いた前臨床研究によって、メトホルミンが抗腫瘍効果を有することが報告されており、その機序も細胞代謝や腫瘍免疫、腸内細菌叢、癌幹細胞などへの影響と多岐にわたることが示されています。

Gタンパク質共役受容体（GPCR: G protein-coupled receptor）は、細胞表面の細胞膜に存在するタンパク質で、神経伝達物質やホルモンなどの受容体に特異的に結合する細胞外物質（リガンド）を認識して、生体内の生理機構や疾患の発症進展に関わる細胞内のシグナル

伝達を行う役割を担っています。GPCRは、悪性腫瘍の発生や進行にも深くかかわっており、癌治療の標的としても世界中で研究されています。一方で、これまでメトホルミンが抗腫瘍効果を持つことは知られていますが、GPCR を介した細胞応答に対する影響は不明でした。

今回、GPCRを介した全ての細胞内シグナルを検出することが可能な、独自の細胞を用いたスクリーニング法により、リガンドが既知の200種類のGPCRに対してメトホルミンを添加した際のパネルアッセイを実施しました。その結果、いくつかの受容体シグナルがメトホルミンにより抑制されることが分かりました。その中でも、リゾホスファチジン酸（LPA: Lysophosphatidic Acid）受容体にメトホルミンは強い抑制作用を示すことが分かりました。LPA受容体であるLPAR1-3を発現させたラット肝がん細胞株では、LPA刺激による細胞内でのカルシウム動員が誘導されるものの、メトホルミンを加えておくと、LPAによる細胞内カルシウムの上昇が抑制されました。同じくLPA受容体を発現させた肝がん細胞株において、LPAによる細胞接着と細胞遊走（癌の転移に関わる細胞の移動）もメトホルミンにより有意に抑制されました。この作用は、GPCRの $\alpha$ サブユニットのうち、Gqタンパク質を介していることが示唆されました。

糖尿病がある人で、加齢により併存する肝細胞癌などの癌が多いことは知られており、その原因として、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD/MASH）と呼ばれる脂肪肝や肝臓の線維化を伴う疾患の関与が報告されています。このため、肝細胞癌の新たな治療の標的を見つけることは、糖尿病がある人の予後を改善させるために重要となります。本研究では、糖尿病治療薬であるメトホルミンが、LPA受容体などのGPCRを介して肝細胞癌の進展を抑制している可能性が示唆されました。本研究の成果は、糖尿病治療薬の新たな可能性を提唱するとともに、肝細胞癌の抗腫瘍治療における標的の開発に今後、役立つことが期待されます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業、科学研究費助成事業、および民間助成金からの助成に加え、1型糖尿病の患者及び家族による認定NPO法人であるIDDMネットワークの支援を受けて行われました。

### 3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所代謝疾患医科学分野

<https://diabetes.imcr.gunma-u.ac.jp/>

#### 4. 論文詳細

・論文名 : The antitumor effects of metformin are potentially mediated through LP A receptor inhibition.

・論文著者 : 佐藤幸市<sup>1</sup>, 小笠原英明<sup>2</sup>, 池田祐一<sup>2</sup>, 熊谷英敏<sup>2</sup>, 井上亮太<sup>1</sup>, 都野貴寛<sup>1</sup>, 松永耕一<sup>1</sup>, 石田恵美<sup>1</sup>, 白川 純<sup>1,3,\*</sup>

(1. 群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野、2. 株式会社タンソーバイオサイエンス、3. 横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科、\*責任著者)

・Diabetes Res Clin Pract誌 (国際糖尿病連合: IDF)

・公開日 : 2025年3月10日

#### 【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 代謝疾患医科学分野 教授 白川 純

TEL : 027-220-8850

E-MAIL : jshira@gunma-u.ac.jp

群馬大学 生体調節研究所庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp