

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09582

研究課題名(和文) 神経幹細胞未分化性維持因子とその分子基盤の破綻を応用した肺小細胞癌治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a small cell lung cancer treatment method being applied the disruption of its molecular basis of the neural stem cell undifferentiated maintenance factor

研究代表者

新森 加納子 (Kanakano, Niimori-Kita)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：30457600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：まず初めに肺小細胞癌におけるSMF1結合蛋白質の網羅的同定を目的としたショットガンプロテオミクス解析を実施した。肺小細胞癌培養株(H69細胞)の蛋白抽出液を抗SMF1抗体ビーズで免疫沈降し、SMF1結合蛋白質を溶出した後トリプシン消化した。これをLC-MS質量分析装置を用いてショットガンプロテオミクス解析することでSMF1結合蛋白質を網羅的に同定した。ショットガンプロテオミクス解析の結果、肺小細胞癌培養株においてSMF1結合蛋白質として多機能を有する蛋白質群が複数同定された。加えてコンピューターネットワーク解析でSMF1周辺分子及び結合分子の解析を行い癌において機能する有力な候補分子を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

。臨床の現場において、肺小細胞癌は、特に予後が悪いことで知られており、抗癌剤を投与しても耐性の腫瘍が出現し、脳や肝臓など多臓器に転移するという問題がある。先行研究では、SMF1を欠損させると抗癌剤耐性の肺小細胞癌も死滅することから、これまで治療が難しかった肺小細胞癌、さらには悪性度の高い癌を根絶させることのできる画期的な治療法となるので、大変意義深い研究と考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is that SMF1, an undifferentiated regulator of neural stem cells, maintains the immaturity and poorly differentiated properties of small cell lung cancer, and is to prove that it controls the malignancy of cell carcinoma. First, we thought that cancer growth/metastasis could be suppressed by disrupting SMF1 expression, phosphorylation, and the molecular basis of its periphery. First, we were able to perform shotgun proteomics analysis for the purpose of comprehensive identification of SMF1-binding proteins in small cell lung cancer. A protein extract of a small cell lung cancer culture (H69 cells) was immunoprecipitated with anti-SMF1 antibody beads, SMF1-binding protein was eluted, and then digested with trypsin. The SMF1 binding protein was comprehensively identified by performing shotgun proteomics analysis on this using an LC-MS mass spectrometer.

研究分野：蛋白質科学

キーワード：肺小細胞癌治療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌の悪性度を学術的な特徴に置き換えると「低分化・未熟性」を指す。肺癌の中でも悪性度の高い肺小細胞癌は、進行が極めて早く、脳や骨髄、リンパ節などに転移しやすい神経分化を示す癌であるが、その悪性度の高さについての生物学的特徴の解明は十分になされてこなかった。申請者はマウス胎仔脳において神経幹細胞の分化・未分化制御を司る分子群をプロテオミクス法により探索する研究で、新規未分化性維持因子 SMF1 (Stem Cell Maintenance Factor 1) をはじめとする多くの神経幹細胞分化制御分子群の同定に成功した。これまで、肺小細胞癌が神経の分化制御機構とかなり同様なシステムを有しており、このことから申請者が神経幹細胞の研究でスクリーニングしてきた分化制御分子群が肺小細胞癌と神経の両方で機能しているのではないかという着想に至った。

2. 研究の目的

申請者はこれまでマウス胎仔脳発生の研究で神経幹細胞の未分化性維持を司る新規核内因子 SMF1 を発見し、この分子が肺小細胞癌を含む癌の悪性度・未熟性を司っていることを見出したことから、SMF1 の発現やリン酸化、及びその周辺分子基盤を破綻させることで癌の増殖・転移を抑制することが出来ると考えた。本研究課題は、この原理を応用して癌治療の分子標的治療薬候補を探索・評価することを目的とする。

3. 研究の方法

SMF1 を指標とした癌の悪性度・未熟性を司る分子シグナルネットワークを *in silico* 解析法を用いて解明する。計算科学を用いた創薬標的の探索あるいは標的を制御する化合物探索法（ケモインフォマティクス）により SMF1 を標的とした低分子化合物やリン酸化酵素阻害剤を探索する。

プロテオミクス解析を用いた、核及び膜内機能蛋白質を含む、新規分子標的治療薬候補蛋白質の探索とその機能解析を行う。

また、ショットガンプロテオミクス解析を用いて SMF1 周辺分子の解析を行う。

4．研究成果

まず初めに肺小細胞癌におけるSMF1結合蛋白質の網羅的同定を目的としたショットガンプロテオミクス解析を実施した。肺小細胞癌培養株（H69 細胞）の蛋白抽出液を抗SMF1抗体ビーズで免疫沈降し、SMF1結合蛋白質を溶出した後トリプシン消化した。これをLC-MS質量分析装置を用いてショットガンプロテオミクス解析することでSMF1結合蛋白質を網羅的に同定した。ショットガンプロテオミクス解析の結果、肺小細胞癌培養株においてSMF1結合蛋白質として多機能を有する蛋白質群が複数同定された。加えてコンピューターネットワーク解析でSMF1周辺分子及び結合分子の解析を行い癌において機能する有力な候補分子を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Niimori-Kita K, Tamamaki N, Koizumi D, Niimori D.	4. 巻 13412
2. 論文標題 Matrin-3 is essential for fibroblast growth factor 2-dependent maintenance of neural stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 Sep 7;8(1)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-31597-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kanako Niimori-Kita, Fumiko Nakamura, Daikai Koizumi and Daisuke Niimori	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Nuclear Phosphoproteomics Features the Novel Smoking Markers in Mouse Lung Tissue Following Subacute Phase Exposure to Tobacco Smoke	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Bioanalysis and Biomedicine	6. 最初と最後の頁 9-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/1948-593X.1000146.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, Kameyama H, Hasegawa K, Niimori-Kita K, Ito T.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Notch1 controls cell chemoresistance in small cell lung carcinoma cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Thoracic cancer	6. 最初と最後の頁 123-128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2014.10.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新森加納子
2. 発表標題 神経幹細胞未分化性維持因子とその分子基盤の破綻を応用した高悪性度癌治療法の開発
3. 学会等名 第48回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 新森（喜多）加納子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 アカデミストジャーナル	5. 総ページ数 オンライン図書
3. 書名 神経幹細胞の運命を決定する「Matrin-3」を発見-蛋白質研究の意義と可能性	

1. 著者名 平川一憲、新森加納子、早川靖彦	4. 発行年 2017年
2. 出版社 北隆館・ニューバイオサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 BIO Clinica 2017年 3月号 特集 がん幹細胞の鍵シグナル	

1. 著者名 平川一憲、新森加納子、早川靖彦	4. 発行年 2017年
2. 出版社 北隆館・ニューバイオサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 BIO Clinica 2017年 2月号 個別化医療の最前線	

1. 著者名 平川一憲、新森加納子、早川靖彦	4. 発行年 2016年
2. 出版社 北隆館・ニューサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Medical Science Digest 2016年 8月号 特集：肺がん最新治療と課題	

1. 著者名 平川一憲、新森加納子、早川靖彦	4. 発行年 2016年
2. 出版社 北隆館・ニューサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 BIO Clinica 2016 5月号 エピゲノムの遺伝	

1. 著者名 平川一憲、新森加納子、早川靖彦	4. 発行年 2016年
2. 出版社 北隆館・ニューサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 別冊BIO Clinica 2016 慢性炎症と疾患	

1. 著者名 平川一憲、新森加納子、早川靖彦	4. 発行年 2016年
2. 出版社 北隆館・ニューサイエンス社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Bio Clinica 2016年 7月号 PD-1	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 がん治療薬剤ならびに治療方法	発明者 新森加納子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP2016066393	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 癌治療薬剤ならびに治療方法	発明者 新森加納子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、米国移行出願15016US09	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 癌治療薬剤ならびに治療方法	発明者 新森加納子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、欧州移行出願15016EP09	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 癌治療薬剤ならびに治療方法	発明者 新森加納子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、日本移行出願15016JP09	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>熊本大学大学院生命科学研究部分子病理学分野新森（喜多）研究室 https://kitakana.jp/ 研究者 researchmap https://researchmap.jp/read0154053/</p>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----