

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10044

研究課題名（和文）天然資源を用いた高齢者にやさしい生活習慣病治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of novel therapy for lifestyle-related diseases of elderly

研究代表者

稲寺 秀邦（Inadera, Hidekuni）

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：10301144

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：高齢化社会を迎えたわが国では「身体にやさしい」がん治療により、高齢者の Quality of Life (QOL) を長く維持することが必要である。本研究では、身体にやさしい治療法として確立されている「がん温熱治療」に着目した。温熱誘発がん細胞死を定量化する系を確立し、天然資源由来化合物を用いてスクリーニングを行った。その結果、温熱誘発細胞死を増強する化合物を複数見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者のがん治療は、病気と共存してQOLを長く維持するという視点が重要である。天然資源由来化合物は合成化合物よりも一般的に副作用が低く、高齢者にも投与しやすい。本研究により見出したがん細胞の温熱誘発細胞死を増強する化合物の有効性について、動物実験等により検証を加えることにより、身体にやさしいがん治療法の開発が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Hyperthermia (HT) has been used as mild anticancer therapy. However, HT alone is insufficient to completely kill tumor cells and an additional agent is required to overcome. In the present study, we have screened and identified several natural compounds as an adjunctive therapy to HT to induce cell death. We also explored the molecular mechanisms involved.

研究分野：衛生学、公衆衛生学、予防医学

キーワード：生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

本格的な高齢化社会を迎えたわが国では、高齢者の生活習慣病に対する「身体にやさしい」治療法を開発することは重要な課題である。高齢者の生活習慣病に対しては必ずしも根治をめざす必要はなく、疾病と共存し Quality of Life (QOL)をできるだけ長く維持する「身体にやさしい」治療という視点が必要である。

死因第1位の「がん」に対しては、従来の手術・抗がん剤・放射線治療のように副作用の多い根治を目指した治療法ではなく、QOLを長く維持するという視点が重要である。これまでのがん治療ではがんを急性疾患とみなし、手術や抗がん剤治療は急性疾患の治療方針にならって進められてきた。すなわち肉眼的に見える範囲のがん病巣を手術により取り除き、さらに重篤な副作用が出ない限界の濃度で抗がん剤を投与する。このような治療法では、がんは縮小しても体力のない高齢者には副作用が強く QOL の低下も著しい。また再発した場合の予後は一般に不良である。高齢者のがんは長い年月を経て生じた場合が多く、慢性疾患としてとらえることができる。このため慢性疾患に適した「身体にやさしい」治療を考える視点も必要である。

漢方薬は天然資源から抽出された成分により構成され、数千年の歴史を持つ。わが国においては医療現場だけでなく、一般薬として販売され高齢者にも広く使用されている。漢方薬は大きな副作用がなく「身体にやさしい」反面、それ単独での効果は著明でないことも多く、薬理作用が明確である西洋薬の補助薬として用いられることが多い。

本申請研究では培養細胞を用いて、がん細胞に対する温熱誘発細胞死を定量化するアッセイ系を確立する。この系を用いて天然資源由来化合物を広くスクリーニングすることにより、高齢者の「身体にやさしい」治療薬の候補となる化合物を見い出す。

2. 研究の目的

本申請研究では、生活習慣病である「がん」に焦点をあて、天然資源由来化合物を用いた高齢者にやさしい治療法開発の基礎的研究を行う。がんに対する治療法として手術・抗がん剤・放射線治療と並び温熱療法がある。温熱療法は「身体にやさしい」治療法でありそれ単独ではがんを根治することは難しいが、がんを休眠させ進行を遅らせる効果が認められている。温熱誘発細胞死は癌の温熱治療として臨床現場で用いられている。がん細胞の温熱誘導アポトーシスを増強し、細胞毒性が低い天然由来化合物をスクリーニングする。効果が見られた化合物については、その作用分子機構を明らかにする。

3. 研究の方法

ヒトリンパ腫細胞株である U937 細胞は、マイルドな温熱刺激である 44°C、30 分の処理により増殖が抑制されアポトーシスが誘導される。本アッセイ系は U937 細胞に温熱刺激とともに被験化合物を添加し、細胞数を測定するとともにアポトーシスの程度を定量化することにより、細胞増殖抑制能およびアポトーシス増強能を評価する。天然資源由来化合物を用いてスクリーニングを行う。効果が見られた化合物についてはその分子メカニズムを検討する。

4. 研究成果

2018-2019 年度

U937 細胞に温熱刺激とともに被験化合物を添加し細胞数を測定し、さらにアポトーシスを定量化することにより、細胞増殖抑制能およびアポトーシス増強能を評価する測定系を確立した。この系を用いて、天然資源由来化合物のスクリーニングを行い、バイカリン (baicalin) が温熱誘発細胞死を増強することを見出した。その分子機構の解析を行い、ROS (reactive oxygen species) 産生を介した MAPK 経路によるものであることを明らかにした (図 1)。

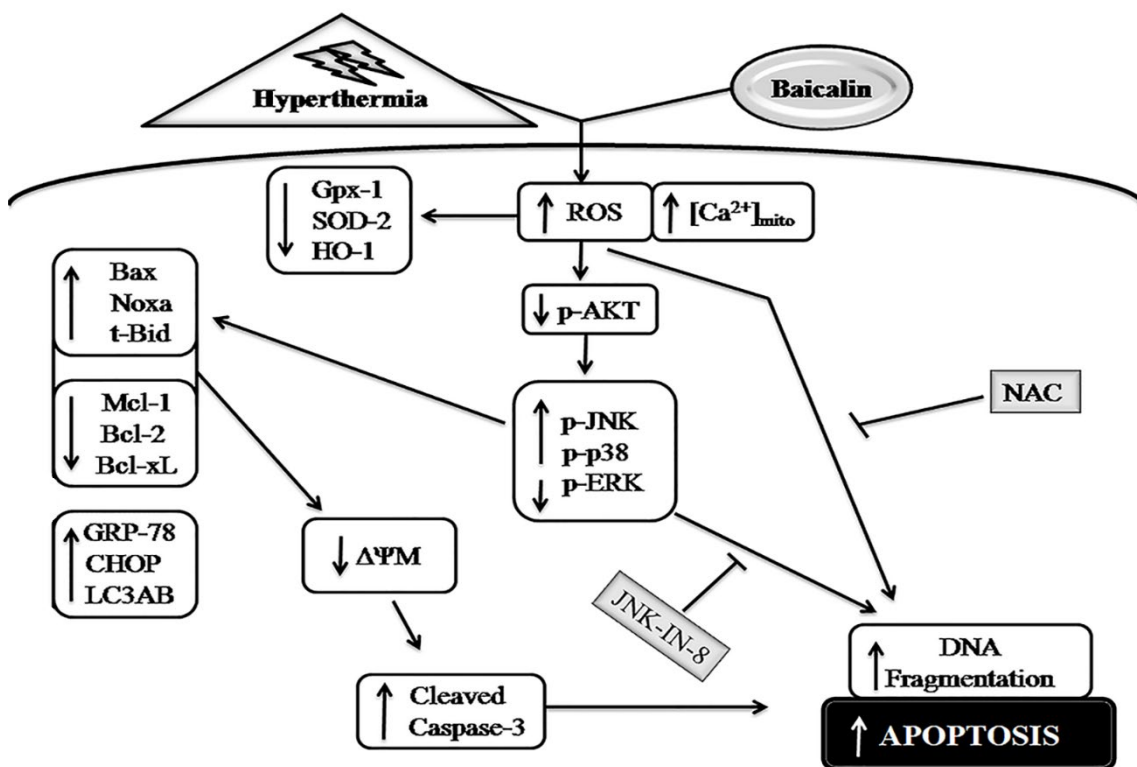


図 1 バイカリン (Baicalin) による温熱誘発アポトーシスの増強経路

天然資源由来化合物のスクリーニングにより、カプサイシン (capsaicin) アナログであるノニバミド (nonivamide) が温熱誘発細胞死を増強することを見出した。その分子機構として、JNK、p38 経路を介したミトコンドリア-カスパーゼ系の活性化によることを明らかにした (図 2)。

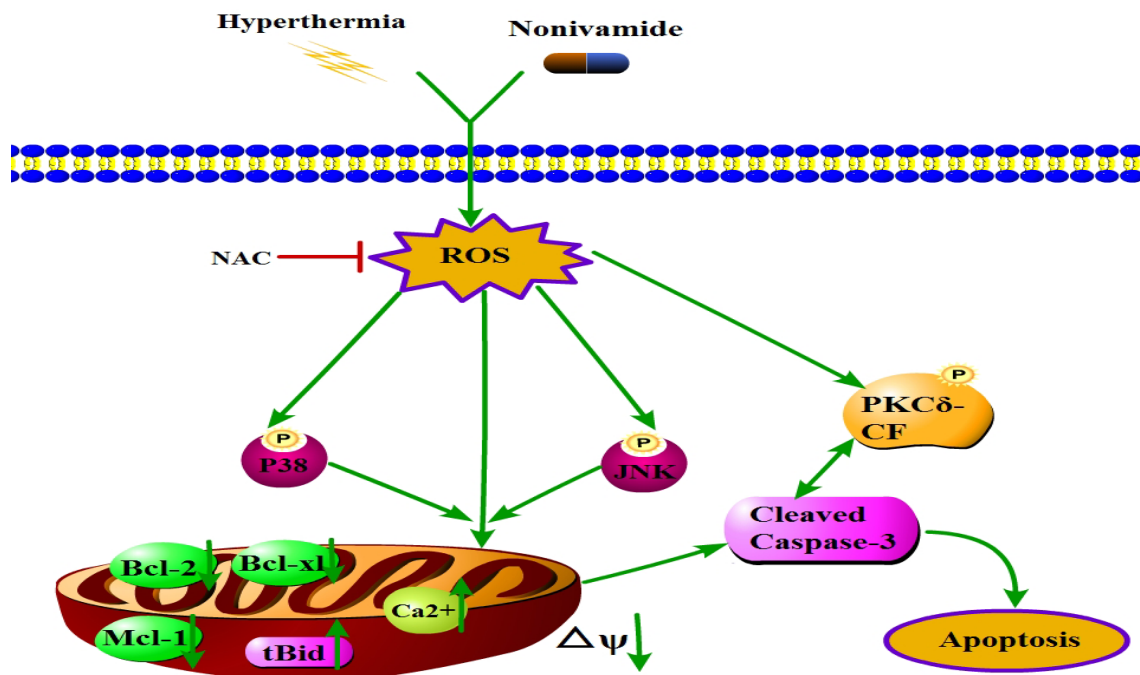


図2 ノニバミド (Nonivamide) による温熱誘発アポトーシスの増強経路

2020 年度

ホルモンでありサプリメントとしても使用されている melatonin は shikonin の抗がん作用を増強することを見出しその分子機構を明らかにした。また melatonin は活性酸素の発生と JNK 活性化を介して、ヒ素化合物 phenylarsine oxide の抗がん作用を増強することを報告した。新たな甲状腺ホルモンアナログ (TA) を合成し、TA のヒトリンパ腫細胞に対する抗がん作用について検討した。TA はアポトーシスを誘導すること、その分子機構として小胞体ストレスとオートファジーを介したものであることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Feng QW, Cui ZG, Jin YJ, Sun L, Li ML, Zakki SA, Zhou DJ, Inadera H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Protective effect of dihydromyricetin on hyperthermia-induced apoptosis in human myelomonocytic lymphoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Apoptosis	6. 最初と最後の頁 290-300
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10495-019-01518-y.	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
1. 著者名 Ahmed K, Zaidi SF, Cui ZG, Zhou D, Saeed SA, Inadera H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Potential proapoptotic phytochemical agents for the treatment and prevention of colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 487-498
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2019.10349.	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 該当する
1. 著者名 Zakki Shahbaz Ahmad, Cui Zheng-Guo, Sun Lu, Feng Qian-Wen, Li Meng-Ling, Inadera Hidekuni	4. 巻 45
2. 論文標題 Baicalin Augments Hyperthermia-Induced Apoptosis in U937 Cells and Modulates the MAPK Pathway via ROS Generation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Physiol Biochem	6. 最初と最後の頁 2444 ~ 2460
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000488263	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 Piao J.-L., Jin Y.-J., Li M.-L., Zakki S.A., Sun L., Feng Q.-W., Zhou D., Kondo T., Cui Z.-G., Inadera H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Excessive Oxidative Stress in the Synergistic Effects of Shikonin on the Hyperthermia-Induced Apoptosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Mol Med	6. 最初と最後の頁 322 ~ 334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1566524018666181024161704	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 -

1. 著者名 Sun L, Cui ZG, Zakki SA, Feng QW, Li ML, Inadera H.	4. 巻 120
2. 論文標題 Mechanistic study of nonivamide enhancement of hyperthermia-induced apoptosis in U937 cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Free Rad Biol Med.	6. 最初と最後の頁 147-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.	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 -

1. 著者名 Li M, Cui ZG, Zakki SA, Feng Q, Sun L, Feril LB Jr, Inadera H.	4. 巻 234
2. 論文標題 Aluminum chloride causes 5-fluorouracil resistance in hepatocellular carcinoma HepG2 cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Physiol	6. 最初と最後の頁 20249-20265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.28625.	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 -

1. 著者名 Zakki SA, Muhammad JS, Li JL, Sun L, Li ML, Feng QW, Li YL, Cui ZG, Inadera H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Melatonin triggers the anticancer potential of phenylarsine oxide via induction of apoptosis through ROS generation and JNK activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metallomics	6. 最初と最後の頁 396-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9mt00238c.	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 -

1. 著者名 Li M, Wu C, Muhammad JS, Yan D, Tsuneyama K, Hatta H, Cui ZG, Inadera H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Redox Biol.	6. 最初と最後の頁 101632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2020.101632.	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 Li YL, Zhou DJ, Cui ZG, Sun L, Feng QW, Zakki SA, Hiraku Y, Wu CA, Inadera H.	4. 巻 26
2. 論文標題 The molecular mechanism of a novel derivative of BT0-956 induced apoptosis in human myelomonocytic lymphoma cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Apoptosis	6. 最初と最後の頁 219-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10495-021-01664-2.	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Cui ZG, Zakki AS, Li M, Feng Q, Li Y, Hiraku Y, Inadera H.
2. 発表標題 Melatonin sensitizes phenylarsine oxide via induction of apoptosis and results in strong anticancer potential.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Feng Q, 崔正国, 李孟玲, Li Y, シャハバスアハマドザッキ, 稲寺秀邦.
2. 発表標題 高温誘導U937細胞アポトーシスにおけるジヒドロミリセチンの耐性効果.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李孟玲, Feng Q, Li Y, シャハバスアハマドザッキ, 平工雄介, 崔正国, 稲寺秀邦.
2. 発表標題 SIRT3/SOD2の阻害を介したメラトニンによるシコニン誘発細胞死の増強.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cui ZG, JinYJ, Zakki SA, Sun L, Li ML, Feng QW, Inadera H.
2. 発表標題 Shikonin augments hyperthermia-induced apoptosis through enhancement of oxidative stress.
3. 学会等名 IUTOX 15th International Congress of Toxicology, Hawaii, USA , July 15-18, 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Cui ZG, 周徳軍, Li ML, Sun L, Zakki SA, Inadera H.
2. 発表標題 温熱誘発アポトーシスにおけるシコニンの増強効果とその分メカニズム.
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Feng Q, Cui ZG, Li ML, Jin Y, Sun L, Zakki SA, Kondo T, Inadera H.
2. 発表標題 Dihydromyricetin による温熱誘発ヒトリンパU937 細胞アポトーシスの抑制効果.
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	崔 正国 (Cui Zheng-Guo) (90572115)	福井大学・学術研究院医学系部門・講師 (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------