

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07736

研究課題名(和文) ユビキチンプロテアソーム経路を標的とした進行性腎細胞癌に対する新規治療戦略の構築

研究課題名(英文) Targeting the Ubiquitin Proteasome Pathway as a Novel Therapeutic Strategy for Advanced Renal Cell Carcinoma

研究代表者

吉野 裕史 (YOSHINO, Hirofumi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・講師

研究者番号：90642611

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)：ジスルフィラムはアルコール依存症に対する治療薬であるが、最近、NPL4を介したジスルフィラムの抗腫瘍効果が報告された。NPL4はユビキチンプロテアソーム系に関与するタンパク質でジスルフィラムにより阻害されると、細胞は不良タンパク質を分解できず細胞死に至る。しかし、腎細胞癌においてジスルフィラムやNPL4に関連する報告はほとんどない。そこで、腎細胞癌におけるジスルフィラムによるNPL4を標的とした治療の可能性の探索と、それらに関わる癌シグナル経路を解明し、新たな治療戦略の基礎データを提示することが本研究の目的である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果で、腎癌コホートにおいてNPL4高発現群は低発現群と比べて全生存期間が有意に低下していたことを示し、腎癌細胞株においてNPL4をsi-RNAやジスルフィラムで阻害すると、対照細胞と比べアポトーシス誘導を介した増殖能の有意な低下を認めた。また、増殖アッセイ、Xenograftアッセイにおいて、ジスルフィラム単独の腫瘍抑制効果とスニチニブとの併用効果を確認した。更に、腫瘍片を用いたプロテオミクス解析を行い、PSAT1やAKR1B1といった遺伝子の発現がジスルフィラム投与サンプルにおいて低下し、スニチニブとの併用サンプルにおいては更に低下していることを確認し、これらの成果を論文化した。

研究成果の概要(英文)：Disulfiram is a therapeutic drug for alcoholism, and the antitumor effect of disulfiram via NPL4 has recently been reported. NPL4 is a protein involved in the ubiquitin-proteasome system, and when inhibited by disulfiram, cells are unable to degrade the bad protein, leading to cell death. However, there are few reports related to disulfiram and NPL4 in renal cell carcinoma. Therefore, the purpose of this study is to explore the possibility of targeting NPL4 by disulfiram in renal cell carcinoma, to elucidate the cancer signaling pathways involved in these pathways, and to provide basic data for new therapeutic strategies.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：腎細胞癌

1. 研究開始当初の背景

ジスルフィラムはアルコール依存症に対する治療薬であるが、最近、NPL4 を介したジスルフィラムの抗腫瘍効果が報告された (Nature 2017;552:194-199)。NPL4 はユビキチンプロテアソーム系に關与するタンパク質でジスルフィラムにより阻害されると、細胞は不良タンパク質を分解できず細胞死に至る。しかし、腎細胞癌においてジスルフィラムや NPL4 に關連する報告はほとんどなく、またユビキチンプロテアソーム系を標的とする治療は、mTOR 阻害剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤のような既存の腎細胞癌治療薬とは全く異なる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腎細胞癌におけるジスルフィラムによる NPL4 を標的とした治療の可能性の探索と、それらに關わる癌シグナル経路を解明し、新たな治療戦略の基礎データを提示することである。ドラッグリポジショニングにより腎細胞癌に対して新たな治療戦略の可能性を提示できれば、腎細胞癌の治療費抑制にも貢献できると考える。

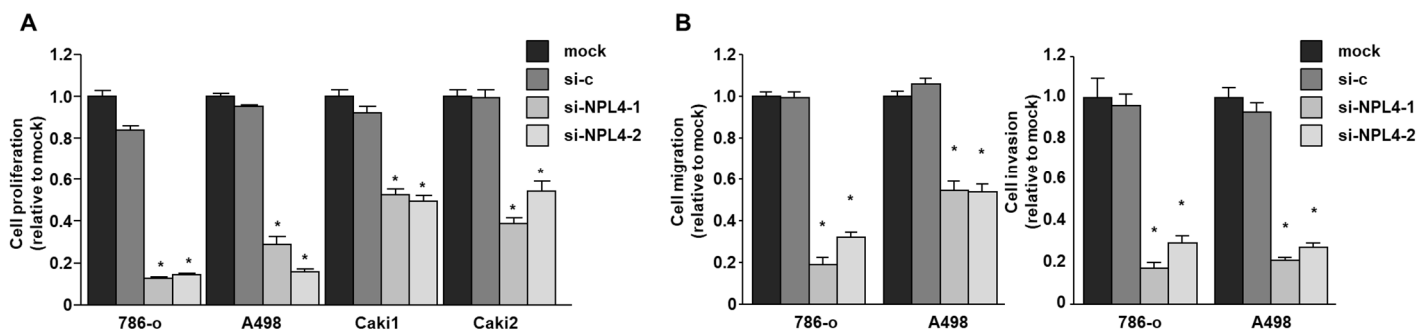
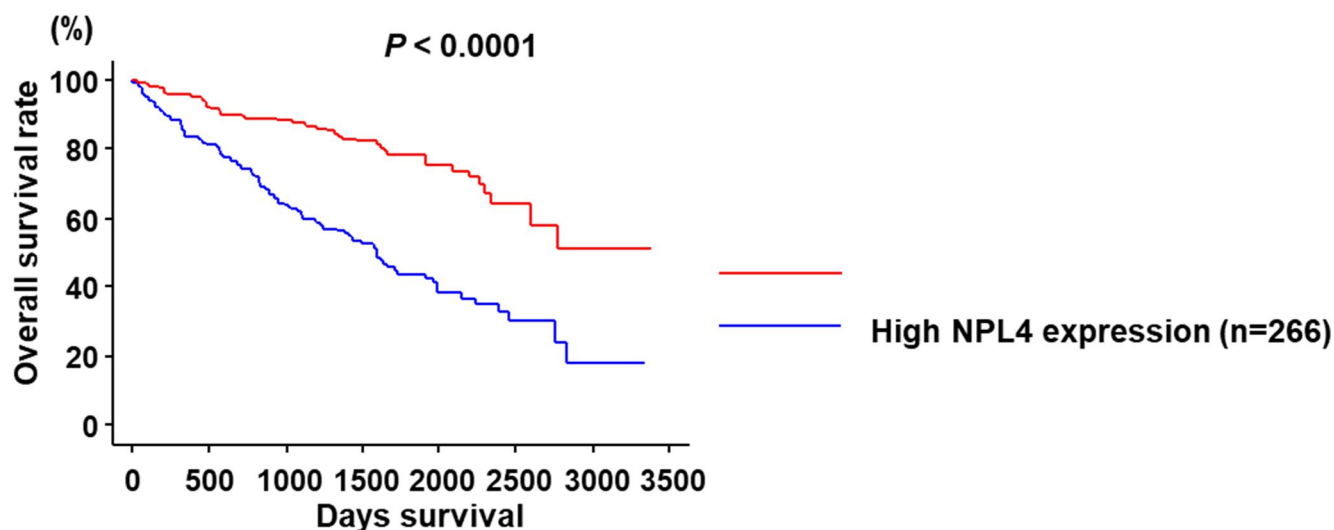
3. 研究の方法

本研究では、腎細胞癌におけるジスルフィラムによる NPL4 を標的とした治療並びに既存薬との併用療法の可能性の探索と、それらに關わる癌シグナル経路を解明し、新たな治療戦略の基礎データを提示することである。研究は、以下のステップを踏んで行った。

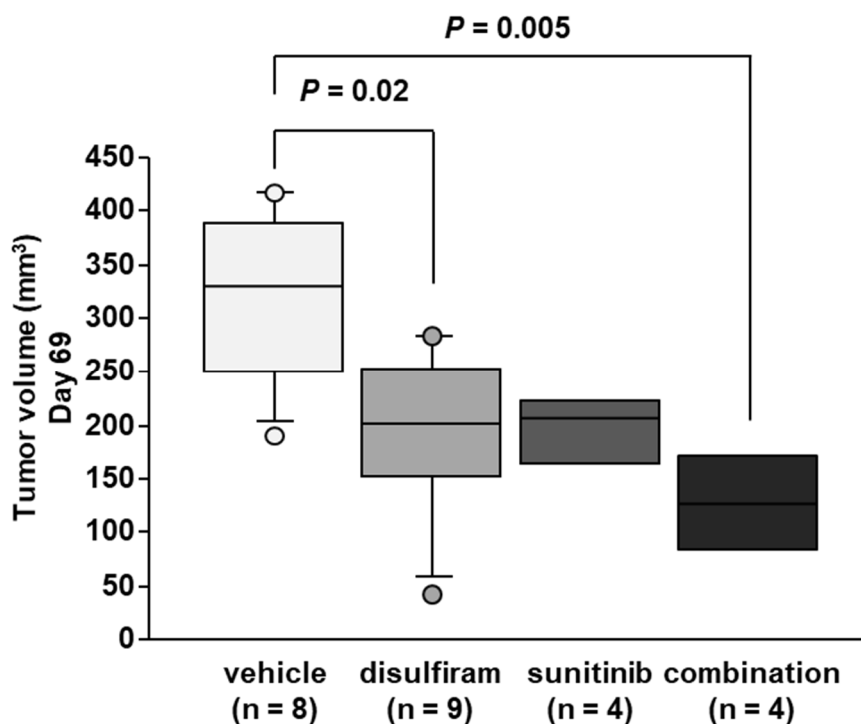
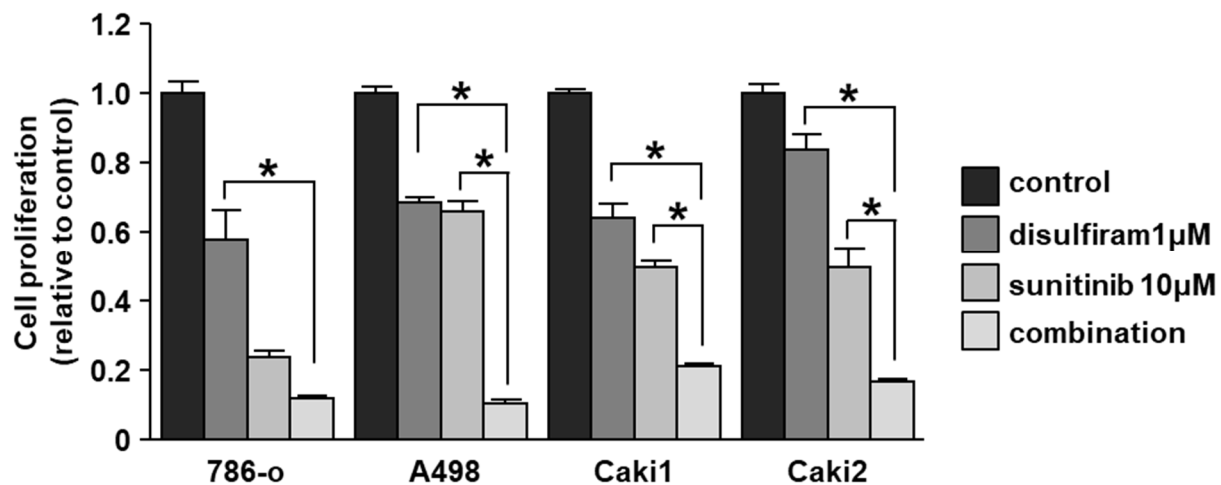
- (1) NPL4 を標的とした si-RNA やジスルフィラムを用いた機能解析
- (2) ジスルフィラムと既存薬の併用療法の可能性の検証

4. 研究成果

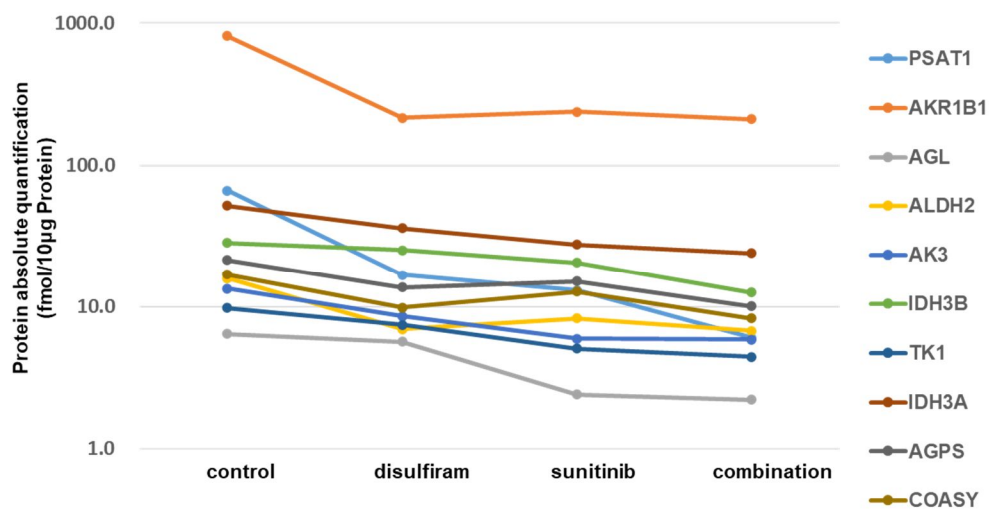
腎癌コホートにおいて NPL4 高発現群は低発現群と比べて全生存期間が有意に低下していたことを示し、腎癌細胞株において NPL4 を si-RNA やジスルフィラムで阻害すると、対照細胞と比べてアポトーシス誘導を介した増殖能の有意な低下を認めた。



また、増殖アッセイ、Xenograft アッセイにおいて、ジスルフィラム単独の腫瘍抑制効果とスニチニブとの併用効果を確認した。



更に、腫瘍片を用いたプロテオミクス解析を行い、PSAT1 や AKR1B1 といった遺伝子の発現がジスルフィラム投与サンプルにおいて低下し、スニチニブとの併用サンプルにおいては更に低下していることを確認し、これらの成果を論文化した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Osako Yoichi, Yoshino Hirofumi, Sakaguchi Takashi, Sugita Satoshi, Yonemori Masaya, Nakagawa Masayuki, Enokida Hideki.	4. 巻 54
2. 論文標題 Potential tumor suppressive role of microRNA-99a-3p in sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through the regulation of RRM2.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1759-1770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4736	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 Sugita Satoshi, Yoshino Hirofumi, Yonemori Masaya, Miyamoto Kazutaka, Matsushita Ryosuke, Sakaguchi Takashi, Itesako Toshihiko, Tatarano Shuichi, Nakagawa Masayuki, Enokida Hideki.	4. 巻 54
2. 論文標題 Tumor suppressive microRNA-223 targets WDR62 directly in bladder cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 2222-2236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4762	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 Yoshino Hirofumi, Yamada Yasutoshi, Enokida Hideki, Osako Yoichi, Tsuruda Masafumi, Kuroshima Kazuki, Sakaguchi Takashi, Sugita Satoshi, Tatarano Shuichi, Nakagawa Masayuki.	4. 巻 15
2. 論文標題 Targeting NPL4 via drug repositioning using disulfiram for the treatment of clear cell renal cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236119	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 Tsuruda Masafumi, Yoshino Hirofumi, Okamura Shunsuke, Kuroshima Kazuki, Osako Yoichi, Sakaguchi Takashi, Sugita Satoshi, Tatarano Shuichi, Nakagawa Masayuki, Enokida Hideki.	4. 巻 15
2. 論文標題 Oncogenic effects of RAB27B through exosome independent function in renal cell carcinoma including sunitinib-resistant.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232545	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 Kuroshima K, Yoshino H, Okamura S, Tsuruda M, Osako Y, Sakaguchi T, Sugita S, Tatarano S, Nakagawa M, Enokida H.	4. 巻 111
2. 論文標題 Potential new therapy of Rapalink-1, a new generation mTOR inhibitor, against sunitinib-resistant renal cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1607-1618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14395.	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 Kawakami Issei, Yoshino Hirofumi, Fukumoto Wataru, Tamai Motoki, Okamura Shunsuke, Osako Yoichi, Sakaguchi Takashi, Inoguchi Satoru, Matsushita Ryosuke, Yamada Yasutoshi, Tatarano Shuichi, Nakagawa Masayuki, Enokida Hideki.	4. 巻 611
2. 論文標題 Targeting of the glutamine transporter SLC1A5 induces cellular senescence in clear cell renal cell carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 99 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.068	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hirofumi Yoshino.
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Brachytherapy in Japanese PCa patients: A single-institution results.
3. 学会等名 米国泌尿器科学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉野 裕史.
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングを目的とした腎細胞癌に対する新規治療戦略の構築.
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉野 裕史, 岡村 俊介, 榎田 英樹, 中川 昌之.
2. 発表標題 スニチニブ耐性腎癌に対する新規治療法.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒島 和樹, 吉野 裕史, 岡村 俊介, 鶴田 雅史, 大迫 洋一, 榎田 英樹, 中川 昌之.
2. 発表標題 腎細胞癌における新世代mTOR阻害剤Rapal ink-1の治療効果の基礎的検討.
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020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	榎田 英樹 (ENOKIDA Hideki) (80347103)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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
---------	---------