

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09109

研究課題名(和文) 治療誘導性の腫瘍代謝ネットワーク再編に着目した、乳がん補助療法の錬成

研究課題名(英文) Therapy-induced rewiring of metabolism and elaboration of the adjuvant therapy in breast cancer.

研究代表者

河合 賢朗 (Kawai, Masaaki)

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター(研究所)・がん薬物療法研究部・共同研究員

研究者番号：80513530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法・放射線療法にて残存する老化腫瘍細胞を除去、あるいはその活動をおさえることで治療成績を向上させるコンセプトのもと、種々の検討を行った。とくに治療誘導性の細胞老化において、NAD合成が亢進することに着目した。マウスxenograftでの治療実験において、シスプラチン化学療法とNAD合成阻害とが著しい治療効果を示すことが分かった。またNAD前駆体の摂取制限によってNAD代謝に干渉出来るか否かを検討した。動物モデルにて、そのような食事介入が血中栄養成分に及ぼす影響を網羅的に調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスxenograftでの治療実験におけるシスプラチン・NAD合成阻害の高い相乗効果は、今後さらなる検証をすすめる価値がある。また、今回はシスプラチンのみでの検討だが、他抗ガン剤や放射線治療とNAD合成阻害の併用についても検討する意義は高い。一方、米国を中心にプレシジョン(精密な)栄養学の概念が発達しつつある。そのような先進的概念を乳がん治療においても早期に取り入れるべきで、本研究はその一歩とみることが可能だろう。食事改変により化学療法の成績が変わったという今回の結果は、一層の検証を行う価値があると思われる。

研究成果の概要(英文)：The concept that improving therapeutic outcomes by eliminating or suppressing the activity of senescent tumor cells induced by chemotherapy and radiotherapy was investigated. In particular, we focused on the enhanced NAD synthesis in therapy-induced cellular senescence. In a xenografts model in mice, cisplatin chemotherapy and small-molecule inhibitor of NAD synthesis showed highly synergistic therapeutic effects. We also examined whether NAD metabolism could be interfered with by restricting the dietary NAD precursors. The effects of such dietary intervention on the composition of various nutrients in blood were comprehensively examined in animal models.

研究分野：乳腺外科学

キーワード：化学療法 細胞老化 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学療法・放射線療法は、腫瘍細胞に細胞死や細胞老化（治療誘導性細胞老化；以下、TIS）を誘導する。どちらも腫瘍の縮小や無憎悪につながるため、レスポンスとして同列に捉えられることも多いが、老化腫瘍細胞は生き残り、再発や耐性がんの出現につながる。この老化細胞を除去する治療の開発を狙いとして、種々の取り組みを行った。

2. 研究の目的

老化細胞にて NAD 合成代謝が亢進している。この代謝系に干渉することで、老化細胞を取り除けるか、仮に除けないにしても、そのがん促進的な活動を抑制できないか？という観点にて、その基礎となるデータを収集することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

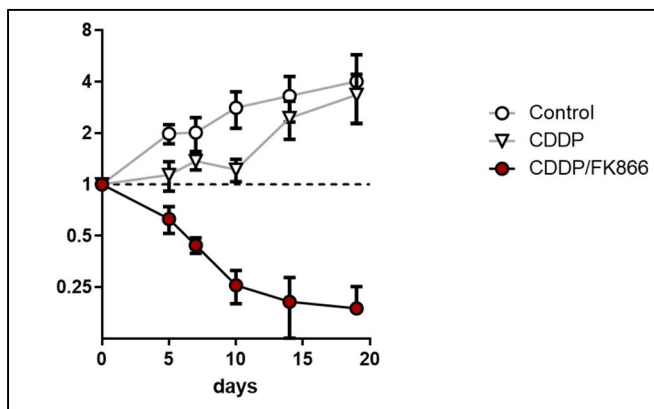
当初は培養系での検討を主体に検討を行ったが、マウス xenograft モデルでの成績が想像以上だったことから、移植系での治療実験を主体とする検討に移行していった。一般的な動物実験上の手法以外では、血中栄養素の網羅的定量には質量分析を用いたメタボロミクスを採用した。NAD レベルの定量は、BioVision 社の発色プローブを用いた。実験用特殊エサは、オリエンタル酵母工業に特注した。

4. 研究成果

老化細胞にて NAD 合成代謝が亢進していることに着目した検討を行った。TCGA データセットの解析を続けたところ、コホートによる結果のバラツキは見られるものの、最大約 25% の症例で、NAD 合成関連酵素の遺伝子増幅がみられるものもあった。

他方、ヒト細胞株を抗がん剤（シスプラチンおよびドキシソルビシン）で処理して細胞老化を誘導したのち、老化状態から脱出して再増殖した亜株をいくつか樹立した。今後、これら細胞老化脱出株の表現型を見ていく予定である。一方、上記のような、抗がん剤による細胞老化→再増殖という現象に対し、NAD 合成阻害がいかに影響するかを検討したが、実験系の困難さのため、あまり明確な結果は得られなかった。

そこで、マウス xenograft モデルにて、シスプラチン化学療法と NAD 合成への干渉の併用効果を検討した。NAD 合成への代謝干渉手段としては、NAD サルベージ経路の阻害剤 FK866 の投与、および食事制限を用いた。担



がんマウスにシスプラチンを投与後、さらに FK866 を複数回投与して検討を行った。その結果、シスプラチンと FK866 の併用が、相乗的な抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

そのような薬物による NAD 代謝への干渉に加え、栄養制限についても検討を行った。NAD 合成の前駆体栄養分としては、アミノ酸の 1 つであるトリプトファンや、ナイアシンに分類されるビタミン (ニコチンアミドやニコチン酸) がある。トリプトファン不含食を作製してマウスに与えたところ、非常に強い毒性が出現した。そこで、ナイアシン不含食を作製し、この特殊エサによるマウスの飼育を行った。食事由来のナイアシン制限は、一見、これといった副作用を呈さないことが分かった。そこで、シスプラチン化学療法と NAD 前駆体の摂取制限 (食事介入) との相乗効果有無を検討した。パイロット実験では、予想に反し、食事制限の併用によってシスプラチン化学療法の成績が僅かながら悪化してしま

った。その機序を理解するため、NAD 前駆体摂取制限が血中栄養成分に及ぼす効果を質量分析によって網羅的に調べた。その結果、クエン酸や α-ケトグルタル酸といった TCA 回路代謝物や必須アミノ酸を中心に複数のアミノ酸レベルの上昇をみとめた。現段階でこれら代謝変化のメカニズムは明らかではないが、NAD 代謝とアミノ酸代謝との複雑な相互作用が示唆された。血糖値への影響は、ほぼ無かった。

ナイアシン除去食による有意な変動 (vs normal diet)

夜明け前

Gluconic acid	0.22
1-Methylhistidine	0.30
3-Methylhistidine	0.33
Hydroxylysine	0.34
4-Hydroxyproline	0.40
Pipecolic acid	0.48
Gly	0.49
Methionine sulfoxide	0.51
Argininosuccinic acid	0.53
Taurine	0.63
3-Aminoisobutyric acid	0.64
Citric acid	0.66
2-Ketoglutaric acid	0.75
Indole-3-acetic acid	0.86
Ile	1.30
Ala	1.34
4-Pyridoxic acid	1.47
Val	1.50
2-Aminobutyric acid	1.65
Met	1.70
Pyridoxal	1.70
Thr	1.80
Pantothenic acid	1.88
Pro	2.12
Lys	2.47
2-Aminoadipic acid	2.51

昼

1-Methylhistidine	0.33
3-Methylhistidine	0.45
Pipecolic acid	0.48
Gly	0.56
Choline	0.63
Citric acid	0.67
2-Aminoethanol	0.83
His	1.28
Phe	1.34
Asn	1.36
Indole-3-acetic acid	1.46
Ile	1.51
Tyr	1.51
Leu	1.58
Thr	1.62
Val	1.63
Pyridoxal	1.65
Kynurenic acid	1.68
Pantothenic acid	1.72
Met	1.81
S-A denosylhomocysteine	1.97
Pro	2.38
2-Aminoadipic acid	2.45
Lys	2.55

腫瘍 NAD レベルに対するサルベージ阻害や前駆体摂取制限の影響を調べた。組織 NAD レベルについては概日リズムによる日内変動があることが知られているが、xenograft 移植腫瘍においても NAD レベルの日内変動があることが示唆された。NAD サルベージ阻害剤投与あるいは ~ 3 日間の食事介入を行った担がんマウスから腫瘍を採取して NAD レベルを測定した。その結果、腫瘍 NAD への食事制限の効果はみとめられなかった。一方で、サルベージ阻害が腫瘍 NAD を有意に低下させることが確認できた

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 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kosaka S, Miyashita M, McNamala K, Nomura M, Shima H, Kawai M, Sato I, Harada-Shoji N, Ishida T, Choi MH, Sasano H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Bird's eye view analysis of in situ cholesterol metabolic pathways in breast cancer patients and its clinicopathological significance in their subtypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jsbmb.2022.106103.	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 Shindo H, Harada-Shoji N, Ebata A, Sato M, Soga T, Miyashita M, Tada H, Kawai M, Kosaka S, Onuki K, Usami S, Furumoto S, Hayashi S, Abe T, Suzuki T, Ishida T, Sasano H.	4. 巻 13(17)
2. 論文標題 Targeting Amino Acid Metabolic Reprogramming via L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1) for Endocrine-Resistant Breast Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 4375
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13174375.	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 Kishimoto K, Kanazawa K, Nomura M, Tanaka T, Shigemoto-Kuroda T, Fukui K, Miura K, Kurosawa K, Kawai M, Kato H, Terasaki K, Sakamoto Y, Yamashita Y, Sato I, Tanuma N, Tamai K, Kitabayashi I, Matsuura K, Watanabe T, Yasuda J, Tsuji H, Shima H.	4. 巻 10(13)
2. 論文標題 Ppp6c deficiency accelerates K-rasG12D -induced tongue carcinogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 4451-4464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.3962.	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 Ogiya R, Niikura N, Kumamaru H, Takeuchi Y, Okamura T, Kinoshita T, Aogi K, Anan K, Iijima K, Ishida T, Iwamoto T, Kawai M, Kojima Y, Sakatani T, Sagara Y, Hayashi N, Masuoka H, Yoshida M, Miyata H, Tsuda H, Imoto S, Jinno H	4. 巻 184
2. 論文標題 Breast cancer survival among Japanese individuals and US residents of Japanese and other origins: a comparative registry-based study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Res Treat	6. 最初と最後の頁 585-596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10549-020-05869-y.	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 Kudo K, Nomura M, Sakamoto Y, Ito S, Morita M, Kawai M, Yamashita Y, Ito K, Yamada H, Shima H, Yaegashi N, Tanuma N	4. 巻 594
2. 論文標題 Divergent metabolic responses dictate vulnerability to NAMPT inhibition in ovarian cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1379-1388.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13736.	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 Shoji Yasuko, Ida Shinobu, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, Okamoto Nobuhiko, Etani Yuri, Kawai Masanobu	4. 巻 66
2. 論文標題 Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 983 ~ 994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0564	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 Kubo Makoto, Kawai Masaaki, Kumamaru Hiraku, Miyata Hiroaki, Tamura Kenji, Yoshida Masayuki, Ogo Etsuyo, Nagahashi Masayuki, Asaga Sota, Kojima Yasuyuki, Kadoya Takayuki, Aogi Kenjiro, Niihara Naoki, Miyashita Minoru, Iijima Kotaro, Hayashi Naoki, Yamamoto Yutaka, Imoto Shigeru, Jinno Hiromitsu	4. 巻 178
2. 論文標題 A population-based recurrence risk management study of patients with pT1 node-negative HER2+ breast cancer: a National Clinical Database study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 647 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-019-05413-7	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 Minami Yuko, Kanemura Seiki, Kawai Masaaki, Nishino Yoshikazu, Tada Hiroshi, Miyashita Minoru, Ishida Takanori, Kakugawa Yoichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Alcohol consumption and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women: A prospective patient cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0224797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0224797	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 Kudo Kei, Nomura Miyuki, Sakamoto Yoshimi, Ito Shigemi, Morita Mami, Kawai Masaaki, Yamashita Yoji, Ito Kiyoshi, Yamada Hidekazu, Shima Hiroshi, Yaegashi Nobuo, Tanuma Nobuhiro	4. 巻 594
2. 論文標題 Divergent metabolic responses dictate vulnerability to NAMPT inhibition in ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1379 ~ 1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13736	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0件

〔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	島 礼 (Shima Hiroshi) (10196462)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん薬物療法研究部・部長 (81303)	
研究分担者	角川 陽一郎 (Kakugawa Youitiro) (60221173)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん薬物療法研究部・特任研究員 (81303)	

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