

令和 2 年 5 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06242・19K21338

研究課題名（和文）肺腺癌のATP関連がん代謝型Glycolysis/OXPHOS評価と薬物耐性克服

研究課題名（英文）Assessment of Glycolysis/OXPHOS as ATP related cancer metabolism and overcoming of drug resistance in lung adenocarcinoma

研究代表者

見前 隆洋（Mimae, Takahiro）

広島大学・病院（医）・助教

研究者番号：00634081

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：肺腺癌の新規治療標的の同定および治療開発を目的として、ヒト肺腺癌において癌細胞が優位に使用している代謝機構のいくつかを同定し、その代謝を標的とした拮抗薬が肺腺癌細胞の増殖を抑制することを実験的に明らかとした。これらが実際のヒト肺腺癌においても効果がある可能性を探るべくTCGAデータベースを用いて解析したところ、ヒト肺腺癌は優位がん代謝別に分類できることが示唆される結果が得られた。さらに実際のヒト肺腺癌検体を用いてそのがん代謝性質を代表する分子の免疫染色を行っており、臨床応用につなげる結果が得られそうである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌は未だ克服されていない病気であり、肺腺癌はその代表的な組織型の1つである。本研究の結果は、その新規治療標的の同定および新規治療開発に関してがん代謝が非常に有望であることに加え、実際に使用可能な拮抗薬の同定、ヒトへの応用の可能性の示唆にも至っている。動物実験や第1相臨床試験を経る必要があるが、今後の臨床応用が期待される。また、がん代謝を標的とした治療はまだ確立されたものがないため新規性もある。

研究成果の概要（英文）：To identify the novel target and development for therapy of lung adenocarcinoma, we identified the several pathways of dominant cancer metabolisms of lung adenocarcinoma and disclose that inhibitor targeting that cancer metabolism repressed the cell growth of lung adenocarcinoma in vitro. To investigate if the inhibitor is also effective in human, we examined TCGA (The Cancer Genome Atlas) database and found that human lung adenocarcinomas were classified based on the dominant cancer metabolism types. In addition, we are now trying to conduct human lung adenocarcinoma samples to immunohistochemistry targeting the representative molecules of the identified cancer metabolism. That results will provide useful information continuing to clinical application.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺腺癌 がん代謝 酸化的リン酸化 Glycolysis

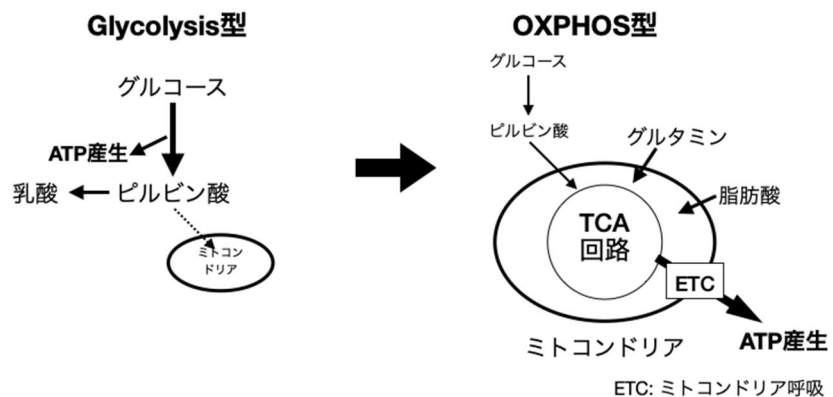
## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺がんは本邦の死因第1位である悪性新生物のなかでもっとも多く、その克服が望まれているが現在の治療では十分ではない。肺がん治療の3本柱は手術、放射線治療、化学療法であるが、前2者は局所療法、後者は全身療法である。抗がん剤をはじめとした全身化学療法は肺がんの予後改善に寄与しているものの、がんが耐性を獲得するため治療の継続は困難になる。そのため耐性獲得の克服と新規治療法開発は重要なテーマである。

最近細胞のエネルギーである ATP 産生に關与する主ながん代謝として、元来有名であった Aerobic glycolysis を優位に使用する Glycolysis 型 (Warburg 効果) (Koppenol et al. Nat Rev Cancer. 2011) の他にもミトコンドリア内の TCA 回路-ミトコンドリア呼吸、いわゆる酸化リン酸化 (oxidative phosphorylation) を優位に使用する OXPHOS 型が存在する (Caro P et al. Cancer Cell. 2012) ことが分かった。これらは RNA シークエンスなどによる Glycolysis や OXPHOS (ミトコンドリアなど) 関連の遺伝子発現プロファイリングで分別可能である。これらのがん代謝が抗がん剤耐性獲得時に Glycolysis 型から OXPHOS 型に変化をきたすことや、元来抗がん剤に耐性であるがん幹細胞が OXPHOS 型を示すことが明らかとなってきた。そこで ATP 産生関連のがん代謝の性質はその治療効果に大きな影響があるのではないかという疑問に至った。

### 抗がん剤耐性獲得時のがん代謝変化



### 2. 研究の目的

ATP 産生関連代謝をコントロールすることで既治療法に対して耐性を獲得したがん細胞を再度感受性のある細胞に戻すことが可能ではないかと仮説を立て、これを検証すると同時に優位代謝が治療の標的となりうるかを検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### ヒト肺腺癌症例における代謝関連遺伝子プロファイリング

TCGA (The Cancer Genome Atlas) データベースを用い、Glycolysis 型、OXPHOS 型の代表的分子に関するプロファイリングを行った。また、ヒトにおいて治療標的となりうるかを検討すべく、ヒト肺腺癌切除組織を用いて代表的分子を標的とした免疫組織学的染色を施行している。

#### ヒト肺腺癌細胞株における標的代謝に対する拮抗薬

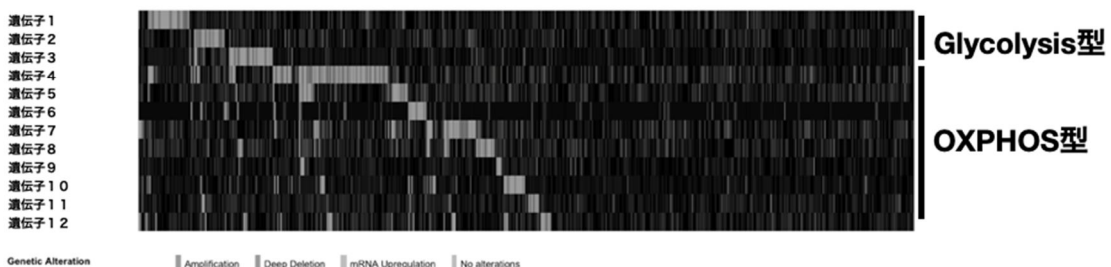
細胞株 (PC-9, A549, NCI-H441 など) に対する標的代謝の拮抗薬を使用し、増殖能への影響を評価した。

### 4. 研究成果

#### ヒト肺腺癌症例における代謝関連遺伝子プロファイリング

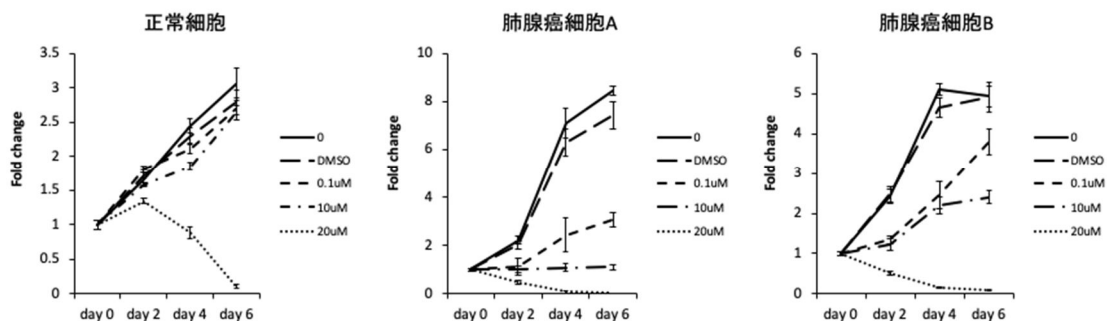
TCGA (The Cancer Genome Atlas) データベースを用いた解析では、下図のごとく肺腺癌症例の約半数程度は ATP 産生関連がん代謝 (Glycolysis 型、OXPHOS 型) 別に分類可能であることが明らかとなった。この結果はこれら優位に使用するがん代謝を標的とした治療開発の可能性を示唆する。また、現在、これらがヒトにおいて治療標的となりうるさらなる根拠を得るべく、ヒト肺腺癌切除組織において各代謝の代表的分子に対する免疫組織学的染色を施行中である。

### TCGAデータベースにおける肺腺癌症例の代謝分類



ヒト肺腺癌細胞株における標的代謝に対する拮抗薬  
ヒト肺腺癌細胞株(PC-9, A549, NCI-H441など)を用いて標的代謝の拮抗薬を使用したところ、  
下図のごとく増殖能を著明に抑制した。一方で正常細胞ではその増殖能の抑制に100倍程度の  
濃度の拮抗薬が必要であり、特にヒト肺腺癌におけるがん治療薬として有望である可能性が示  
唆された。

### 肺腺癌細胞株における代謝阻害薬による細胞増殖抑制



今回標的とした代謝に対する拮抗薬は肺腺癌細胞の細胞増殖能を著明に抑制した。一方で正常細胞では  
癌細胞よりも100倍以上の高濃度でなければ増殖抑制が認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamakita I, Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Ito A, Okada M.	4. 巻 518
2. 論文標題 Guanylate binding protein 1 (GBP-1) promotes cell motility and invasiveness of lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 266-272
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.045.	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 Mimae T, Okada M.	4. 巻 online ahead of print
2. 論文標題 Are segmentectomy and lobectomy comparable in terms of curative intent for early stage nonsmall cell lung cancer?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s11748-019-01219-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 -

1. 著者名 Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Imai K, Ito H, Nakayama H, Ikeda N, Okada M.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Solid Tumor Size of 2 cm Divides Outcomes of Patients With Mixed Ground Glass Opacity Lung Tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.008.	査読の有無 無
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
---------------------------	-----------------------	----