

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：81303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17203

研究課題名（和文）ビタミン制限食は、小細胞肺がんの代謝脆弱性を際立たせる

研究課題名（英文）Restriction of dietary vitamin reveals metabolic vulnerability of small cell lung cancer

研究代表者

盛田 麻美（Morita, Mami）

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：20647193

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：NAD代謝は、古くから、がん治療標的としての開発が期待されてきたが、いくつかの障害があった。本研究では、NAD合成への依存が強い小細胞肺がん（SCLC）に対して、同代謝への干渉による治療の可能性を検討した。良好な体内動態を示す新規NAD合成阻害剤を用いることで、小細胞肺がん（SCLC）に対するNADターゲット治療の高い治療効果をマウス前臨床モデルで示した。この治療では、少なくとも現段階では、食事制限が重要であるが、十分に実現可能なものと結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SCLCは肺がんの15-20%を占める高転移性の難治がん、その治療は、この～20年根本的な進歩がない。理由の1つに、創薬可能なドライバー遺伝子変異がSCLCには存在しないことがあげられる。本研究では、NAMPT阻害剤とナイアシン摂取制限の併用治療のSCLCに対する非常に高い治療効果を動物実験にて確認した。この治療はSCLCのようながんに対して非常に選択性の高い治療であることが示唆された。必要となる食事制限期間も当初想定よりも短くて十分であることが確認できた。今後は、SCLC以外の神経内分泌分化を呈するがん種にも応用可能かを検討していく。

研究成果の概要（英文）：NAD metabolism has long been expected to be developed as a therapeutic target for cancer, but there have been several obstacles. In this study, we investigated the therapeutic potential of interference with NAD synthesis in small cell lung cancer (SCLC), which is highly dependent on NAD synthesis. Using a novel NAD synthesis inhibitor with favorable pharmacokinetics, we demonstrated a high therapeutic efficacy of NAD-targeted therapy for small cell lung cancer (SCLC) in a mouse preclinical model. We concluded that this treatment including dietary restriction would be feasible in clinic.

研究分野：呼吸器内科学関連

キーワード：肺がん 代謝 NAD

1. 研究開始当初の背景

小細胞肺癌 (SCLC) は肺癌の 15-20% を占める高転移性の難治がん、その治療は、この ~ 20 年根本的な進歩がない。理由の 1 つに、創薬可能なドライバー遺伝子変異が SCLC には存在しないことがあげられる。申請者らは、がんのグルコース代謝にまつわる研究過程にて、SCLC が、1) “反ワールブルグ型の解糖系酵素 PKM1” を発現する珍しい腫瘍であること、2) この PKM1 が、SCLC の生存・増殖に必須であること、を明らかにした (盛田, Cancer Cell '18、野村, Oncotarget '18)。その後の研究にて、3) PKM1 が、NAD サルベージ経路 (高等動物における主たる NAD 合成経路) を活性化すること、4) SCLC が、この経路の阻害に対し著しく脆弱であること、を我々は見出した。例えば、培養系にて、SCLC 細胞を FK866 (NAD サルベージの律速酵素 NAMPT に対する、既知の阻害剤) で処理すると、非常に顕著な細胞死が誘導される。

ところが、期待に反し、動物実験では、前述の阻害剤 FK866 は然したる治療効果を示さなかった。我々は、以下 2 つの点に理由を求めた; 1 つめは、NAMPT 阻害剤 FK866 体内動態の問題である。これについては、体内動態を大幅に改善した新規阻害剤、TLM-118 を得ることでの対応を試みることにした。2 つめは、NAD サルベージとは独立して NAD を合成する代償経路の存在である。こちらに関しては、それら代償経路の栄養ソースと想定されるナイアシン類ビタミンに関し、食事制限によってコントロールできないか、検討することとした。がんの食事療法といえば、民間療法やフェイクの類が大半である。しかし、最近、一部アミノ酸の摂取制限に腫瘍抑制効果があることが示されるなど、再注目されている。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らがこれまで培ってきた SCLC 代謝特性に関する知見に立脚し、その代謝脆弱性をターゲットする新規治療のプロトタイプの開発に向けて、その基礎となるデータの収集に当たった。体内動態を改善した新規代謝阻害剤に、ナイアシン類ビタミンの摂取制限を併用する治療について、動物前臨床モデルにおいてその治療効果を検証し、必要に応じてメカニズムを解明し、フィージビリティを確認した。

3. 研究の方法

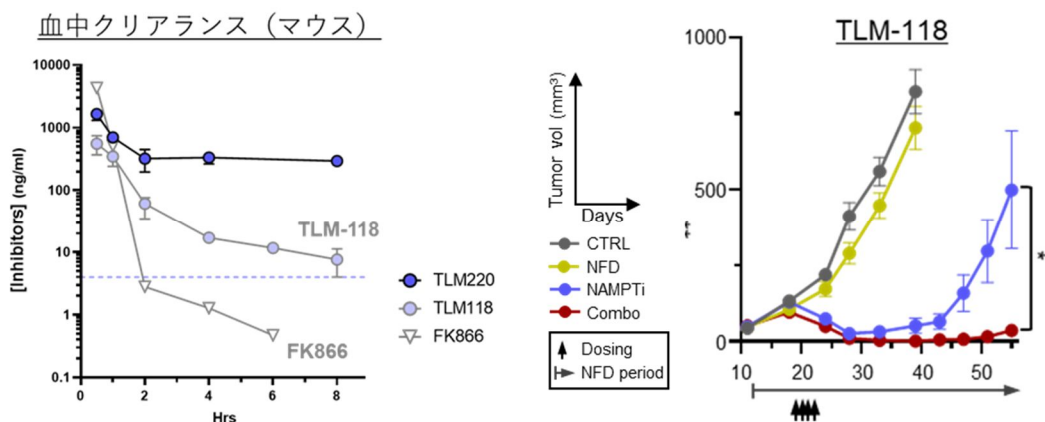
NAMPT 阻害剤の血中半減期に関しては、先行品の FK866 あるいは TLM-118 をマウスに腹腔内投与し、経時的に採取した血液サンプル中の薬剤濃度を質量分析によって決定した。同様の試験を、必要に応じて担がんマウスにて行い、腫瘍組織における薬剤濃度も併せて決定した。

マウス治療実験では、ヒト SCLC 細胞株を超免疫不全 NOG マウスに皮下移植し、腫瘍が生着し、さらに一定サイズに達した段階から治療を開始した。ナイアシン摂取制限は、ビタミンフリーカゼインをタンパク源として使用し、ナイアシン以外の必要ビタミンをカクテルとして添加して作製した合成エサ (niacin-free diet: NFD) を与えて実施した。そのような特殊エサのナイアシン含量は、通常行われる乳酸菌バイオアッセイのほか、必要に応じ質量分析を行って決定した。この特殊エサの栄養組成は、以下の通りである; ビタミンフリーカゼイン 25%、コーンスターチ 38%、 α -コーンスターチ 10%、グラニュー糖 5%、大豆油 6%、セルロース 8%、ナイアシンを含むか含まないかのミネラル 6% とビタミン 2% の溶液。ビタミンミックスの配合は以下の通りである (ビタミンミックス 100g あたりの量): 0.15385 g ビタミン A アセテート (325 IU/mg)

0.1 g ビタミン D3 (100 IU/mg)、1 g ビタミン E (50%)、0.52 g ビタミン K3、0.12 g ビタミン B1、0.4 g ビタミン B2、0.08 g ビタミン B6、0.05 g ビタミン B12 (0.1%)、2 mg ビオチン、20 mg 葉酸、0.5 g カルシウム (+)-パントテン酸、0.6 g イノシトール、0.5 g 4-アミノ安息香酸、20 g 塩化コリン、3 g ビタミン C、72.95415 g セルロース。

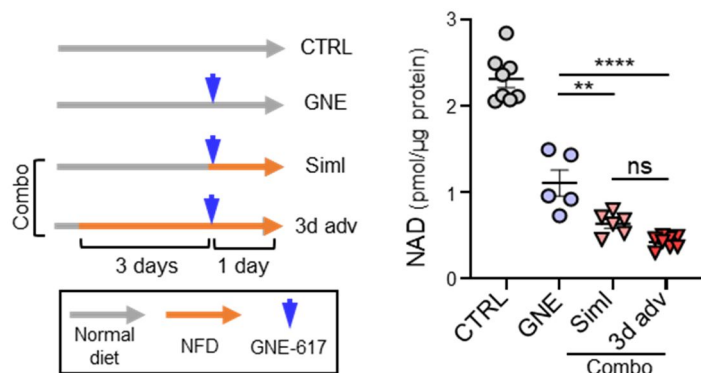
4. 研究成果

既知の NAMPT 阻害剤 FK866 と独自に開発した薬剤 TLM-118、TLM-220 の血中半減期を比較した。FK866 の血中濃度は、投薬後 2 時間で有効濃度と設定した 10 nM 未満まで低下した。これに対し、TLM-118 の血中濃度は、投薬後 8 時間経っても、ある程度の濃度が保たれていた。また、FK866 の血中濃度が、投与後 30 分で非常に高くなっていることが分かった。これはおそらく FK866 の吸収効率が著しく高いためと思われるが、この性質が、FK866 の高い急性毒性 (他の NAMPT 阻害剤ではみられない) に繋がっている可能性がある。一方、同時に解析を行った TLM-220 は、血中濃度が、TLM-118 と比べても非常に緩やかだった。今後、より詳細な解析を行って用量等を適切化することで、in vivo での使用が可能になるかもしれない。ヒト SCLC 株のマウス移植モデルにおいて、TLM-118 は、ナイアシン摂取制限 (NFD) との併用により、非常に良好な抗腫瘍効果を示した。



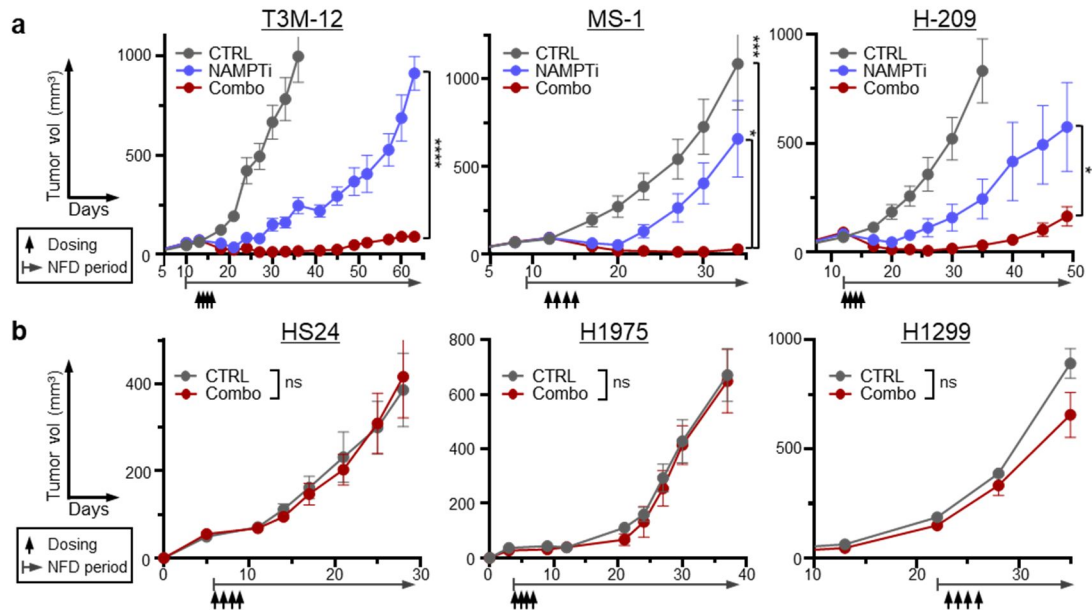
NAMPT 阻害剤とナイアシン制限を併用するにあたり、必要な食事制限期間について検討を行った。

NAMPT 阻害剤としては、GNE-617 を入手できたので、それを用いた。投薬の 3 日前から食事制限を行った群 (3d adv) と、投薬時から食事制限を加えた群 (Siml) 等での比較を行った。NAMPT 阻害剤と NFD は協調的に腫瘍組織の NAD レベルを低下させたが、3d adv 群と Siml 群では大きな違いは見られなかった。これら結果から、食事制限の期間は、NAMPT 阻害剤投与時のみで十分なことが示唆された。



NAMPT 阻害とナイアシン摂取制限併用の治療効果を、種々の SCLC 株および NSCLC 移植モデルに

で検討した。その結果、調べた SCLC モデルではその全てで非常に強力な抗腫瘍効果をもとめたのに対し、NSCLC 株に対してはほとんど効果を示さなかった。これら結果から、NAMPT 阻害/ナイアシン制限併用療法は、SCLC に対して選択性の高い治療になると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsubata Y, Watanabe K, Saito R, Nakamura A, Yoshioka H, Morita M, Honda R, Kanaji N, Ohizumi S, Jingu D, Nakagawa T, Nakazawa K, Mouri A, Takeuchi S, Furuya N, Akazawa Y, Miura K, Ichihara E, Maemondo M, Morita S, Kobayashi K, Isobe T.	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 Osimertinib in poor performance status patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer after progression of first- and second-generation EGFR-TKI treatments (NEJ032B).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 112-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02043-2.	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 -

1. 著者名 Miyuchi E, Tanaka H, Nakamura A, Harada T, Nakagawa T, Morita M, Jingu D, Kuda T, Gamou S, Saito R, Inoue A.	4. 巻 12(21)
2. 論文標題 Phase I/II study of biweekly nab-paclitaxel in patients with platinum-pretreated non-small cell lung cancer: NJLCG1402.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thorac Cancer.	6. 最初と最後の頁 2886-2893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.14149.	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 Kikuchi N, Soga T, Nomura M, Sato T, Sakamoto Y, Tanaka R, Abe J, Morita M, Shima H, Okada Y, Tanuma N	4. 巻 530
2. 論文標題 Comparison of the ischemic and non-ischemic lung cancer metabolome reveals hyper activity of the TCA cycle and autophagy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 285-291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.082.	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 Morita M, Kudo K, Shima H, Tanuma N	4. 巻 112
2. 論文標題 Dietary intervention as a therapeutic for cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 498-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14777	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 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Nobuhiro Tanuma, Shuko Miya-hara, Miyuki Nomura, Tomoyoshi Soga, Shusuke Akamatsu, Mami Morita, Yoji Yamashita, Hiroshi Shima, Hidekazu Yamada, Taku Sato,
2. 発表標題 NAD dependence of small-cell lung and prostate cancers
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyuki Nomura, Tomoyoshi Soga, Shusuke Akamatsu, Mami Morita, Yoji Yamashita, Hiroshi Shima, Hidekazu Yamada, Taku Sato, Nobuhiro Tanuma
2. 発表標題 Restriction of the dietary niacin enhances NAD-targeting therapy in mice
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大内麻衣、宮原周子、野村美有樹、坂本良美、伊藤しげみ、盛田麻美、佐藤卓、菊池直彦、田沼延公
2. 発表標題 NAD biogenesis is a targetable vulnerability of small-cell lung and prostate cancers
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村美有樹、大内麻衣、伊藤しげみ、盛田麻美、菊池直彦、佐藤卓、中川崇、田沼延公
2. 発表標題 Systemic niacin metabolism that limits efficacy of NAD-targeted therapy in cancer
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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