

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：33801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11252

研究課題名(和文) 腫瘍細胞の特性を利用した滑膜肉腫の術後患肢機能を高める薬剤の探索

研究課題名(英文) Search for drugs that improve limb function after synovial sarcoma using the characteristics of tumor cells

研究代表者

太田 力(OHTA, Tsutomu)

常葉大学・保健医療学部・教授

研究者番号：10290892

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)：滑膜肉腫は全軟部肉腫のおよそ10%を占める悪性腫瘍で、治療としては腫瘍と共に一部の健常組織を切除する患肢温存手術が多くなっている。術後は、患者の日常生活活動(ADL)や生活の質(QOL)の向上に加え、社会復帰を目標としたリハビリテーションが増えてきている。リハビリテーションの効果に影響を与える術後の患肢機能回復は、術前の抗がん剤による腫瘍縮小効果に大きく依存するが、滑膜肉腫に対する効果的な抗がん剤は見出されていない。そこで、本研究では滑膜肉腫に対する効果的な薬剤を探した。その結果、一本鎖DNAあるいは二本鎖DNAの切断効果を示す薬剤は滑膜肉腫細胞の増殖抑制を示すことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、既存の抗がん剤の中から滑膜肉腫の細胞増殖能を抑制する(滑膜肉腫を縮小化する)効果的な抗がん剤を見出すことができると考えている。滑膜肉腫を縮小化する効果的な抗がん剤が見つければ、滑膜肉腫の手術時に切除する組織の量を減らすことになり、手術後の患肢機能回復を促進することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Synovial sarcoma is a malignant tumor that accounts for approximately 10% of all soft tissue sarcomas, and its treatment is often limb-salvage surgery, in which the tumor and some healthy tissue are removed. In addition to improving patients' activities of daily living (ADL) and quality of life (QOL), post-surgery rehabilitation is increasingly aimed at reintegrating patients into society. Postoperative recovery of affected limb function, which affects the effectiveness of rehabilitation, largely depends on the tumor shrinkage effect of preoperative anticancer drugs, but no effective anticancer drugs have been found for synovial sarcoma. Therefore, in this study, we searched for effective drugs against synovial sarcoma. As a result, I found that drugs that cut single-stranded DNA or double-stranded DNA suppressed the proliferation of synovial sarcoma cells.

研究分野：医学

キーワード：滑膜肉腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

滑膜肉腫は四肢関節近傍に好発し、これまで切断治療が多く行われていたが、最近は患肢温存手術が多くなっている。術後リハビリテーションの効果に影響を与える外科的切除後の患肢機能を高める手段は、手術前に腫瘍のサイズを小さくする抗がん剤療法である。また、滑膜肉腫は約半数の症例で肺や骨への遠隔転移をきたすことから、抗がん剤療法は転移を抑えるための術後にも広く用いられている。しかし、滑膜肉腫に対する術前・術後の抗がん剤療法の効果は低く、奏効率は 15%前後である。さらに、滑膜肉腫は患者の数が少ないため、製薬会社による新規抗がん剤開発は進んでいないのが現状である。また、滑膜肉腫に特化した阻害剤探索を行っている研究者は少なく、滑膜肉腫細胞に既存の抗がん剤を網羅的に作用させ、細胞増殖能を阻害する薬剤探索が行われているが、効果的な薬剤は見つかっていない。

2. 研究の目的

抗がん剤は数百種類が存在し、滑膜肉腫細胞に全ての抗がん剤を単剤あるいは 2 剤併用などで試すにはコストと時間がかかってしまう。本研究では、申請者らがこれまでの研究から発見した滑膜肉腫細胞の特性を利用し、DNA 損傷誘発剤と DNA 修復阻害剤、および、プロテオソーム阻害剤に的を絞って、効率良く滑膜肉腫に対して効果的な薬剤を探し出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1)「DNA 修復活性の低下」を利用した薬剤探索：

現在臨床で使用されている抗がん剤の中から「DNA 修復阻害剤」と「DNA 障害誘発剤」を選び、滑膜肉腫細胞に作用させ、腫瘍細胞の増殖を阻害する薬剤を探索した。

(2)「COM1 タンパク質の低下」を利用した薬剤探索：

現在臨床で使用されている抗がん剤の中には、細胞内で不要になったタンパク質の分解を阻害する「プロテアソーム阻害剤」がある。最近、「プロテアソーム阻害剤」の代表的な数種類の薬剤 (Bortezomib, Carfizomib, Ixazomib) に、COM1 タンパク質を誘発する活性があることが報告された。そこで、これらの「プロテアソーム阻害剤」を滑膜肉腫細胞に作用させ、腫瘍細胞の増殖を阻害する薬剤を探索した。

4. 研究成果

(1)「DNA 修復活性の低下」を利用した薬剤探索：

現在臨床で使用されている抗がん剤の中には、DNA 修復経路で働くリン酸化酵素 (ATM, ATR, CHK1, CHK2, DNA-PK) の阻害剤や PARP 阻害剤 (Olaparib, Niraparib, Rucaparib) などの「DNA 修復阻

害剤、アルキル化剤 (CYC)、代謝拮抗物質 (5-FU, Gem, MTX, Ara-C)、トポイソメラーゼ阻害剤 (CPT-11, ETP)、DNA 結合作用剤 (CDDP, MMC, ADM, BLM) などの「DNA 障害誘発剤」が知られている。そこで、これら「DNA 修復阻害剤」と「DNA 障害誘発剤」を滑膜肉腫細胞に作用させ、腫瘍細胞の増殖を阻害する薬剤 (DNA 修復阻害剤と DNA 障害誘発剤の効果的な組み合わせ) を探索した。その結果、リン酸化酵素 (ATM, ATR, CHK1, CHK2, DNA-PK) 阻害剤はほとんど腫瘍細胞の増殖を阻害する効果は見られなかったが、PARP 阻害剤 (Olaparib, Niraparib, Rucaparib) などの「DNA 修復阻害剤」、アルキル化剤 (CYC)、代謝拮抗物質 (5-FU, Gem, MTX, Ara-C)、トポイソメラーゼ阻害剤 (CPT-11, ETP)、DNA 結合作用剤 (CDDP, MMC, ADM, BLM) などの「DNA 障害誘発剤」は腫瘍細胞の増殖を阻害する効果が見られた。特に、トポイソメラーゼ阻害剤 CPT-11, DNA 障害誘発剤 BLM, PARP 阻害剤 Olaparib の阻害効果が高いことがわかった。さらに、これら一本鎖 DNA あるいは二本鎖 DNA の切断効果を示す薬剤の併用効果を検証したところ、相加的な阻害抑制は観察されたが、相乗的な阻害効果は観察されなかった。このことは、一本鎖 DNA あるいは二本鎖 DNA の切断による細胞障害を修復する共通のメカニズムが存在し、その経路の活性が滑膜肉腫細胞において低下していることが予想された。これまでの多くの研究では、一本鎖 DNA と二本鎖 DNA の切断後の修復経路は異なっているため、滑膜肉腫細胞ではどのようなメカニズムによって修復機構が働いているのか興味深い結果を得た。現在、その修復機構の分子メカニズムの解明には至っていない。使用したトポイソメラーゼ阻害剤 CPT-11, DNA 障害誘発剤 BLM, PARP 阻害剤 Olaparib は全て DNA と共有結合することが報告されていることから、滑膜肉腫細胞は DNA に共有結合した化学物質を取り除く活性経路が低下している可能性が出てきた。今後は、この点に焦点を当てて効果的な抗がん剤の探索を行なっていきたい。

(2)「COM1 タンパク質量の低下」を利用した薬剤探索：

以前の解析から、私は滑膜肉腫細胞ではがん抑制遺伝子 COM1 の発現低下を見出している。さらに、強制的に滑膜肉腫細胞で COM1 遺伝子の発現誘導を行うことでがん細胞増殖が抑制できることも見出している。最近、「プロテアソーム阻害剤」の代表的な薬剤 Bortezomib に、COM1 タンパク質を誘発する活性があることが報告された。そこで、「プロテアソーム阻害剤」を滑膜肉腫細胞に作用させ、腫瘍細胞の増殖を阻害する薬剤を探索した。その結果、「プロテアソーム阻害剤」は効果的に腫瘍細胞の増殖を阻害することがわかった。しかし、「プロテアソーム阻害剤」はコントロールに用いた正常細胞の増殖も抑制する効果が見つかり、副作用の誘発が懸念される結果となった。今後は、上記 (1) で見つかった DNA 損傷誘発剤と併用することで「プロテアソーム阻害剤」の効果濃度が軽減できるのか検証を行なっていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Hu De, Yamada Hidetaka, Yoshimura Katsuhiko, Ohta Tsutomu, Tsuchiya Kazuo, Inoue Yusuke, Funai Kazuhito, Suda Takafumi, Iwashita Yuji, Watanabe Takuya, Ogawa Hiroshi, Kurono Nobuhito, Shinmura Kazuya, Sugimura Haruhiko	4. 巻 30
2. 論文標題 High Expression of Fas-Associated Factor 1 Indicates a Poor Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Oncology	6. 最初と最後の頁 9484 ~ 9500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/curroncol30110687	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Osaki J, Noguchi R, Ono T, Adachi Y, Yanagihara K, Yoshimatsu Y, Ohta T, Kondo T
2. 発表標題 Development of treatments for CIC-rearranged sarcomas: Multiplex kinase activity analysis and drug screening using patient-derived cancer models
3. 学会等名 日本プロテオーム学会 2023年大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田英孝, 胡徳, 吉村克洋, 太田力, 井上裕介, 船井和仁, 渡邊拓弥, 小川博, 梶村春彦, 新村和也
2. 発表標題 FAF1の高発現は非小細胞肺癌の予後不良を示す
3. 学会等名 第113回日本病理学会総会
4. 発表年 2024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
---------	---------