

令和 2 年 4 月 19 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15015

研究課題名(和文) 新新たなタイプの向精神薬に着目した安全で効果的ながん幹細胞治療戦略の開発

研究課題名(英文) cancer stem cell treatment strategy focusing on new atypical antipsychotics

研究代表者

鈴木 修平 (Suzuki, Shuhei)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：90637175

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)：新規抗精神病薬をドラッグリポジショニングの観点で用いた際の抗腫瘍効果について、以下の知見を得ることに成功し、それらを査読誌へ報告、複数の引用を受けている。制吐剤としても用いられる新規抗精神病薬であるオランザピンを用いた研究においては、肺がん、膵がんなど多くの種類のがんへ抗アポトーシス分子であるサバイビンの減弱を介して抗がん剤併用での高い抗腫瘍効果を得ることに成功した。また、有害事象の少ない新規抗精神病薬ブレクスピプラゾールでも同様の結果が確認でき、さらにオシメルチニブなど他機序の抗がん剤との高い併用効果についても、培養細胞に対してだけでなく、動物実験でも並行して確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：神経伝達物質や神経伝達物質受容体が、がんへどのような作用を示すかどうか検討していく中での嚆矢ともいえる知見を得ることができ、さらに詳細に、それらの働きや作用機序を詳らかにしていくことが可能となった。

社会的意義：ドラッグリポジショニングの視点から行われた研究であり、既に安全性が担保され、他疾患ではあるが保険承認の得られている薬剤を用いることから、身体的安全面や経済学的負担面から大きなメリットのある治療戦略といえて、実用へのハードルが非常に低いことが予測される。

研究成果の概要(英文)：Our experiments cleared that newly-developed atypical antipsychotics (e.g., olanzapine and brexpiprazole) has anti-cancer and anti-cancer stem cell effects from the viewpoint of drug repositioning. These drugs enhance the anti-cancer effects of the widely-used cytotoxic agents like 5-FU and gemcitabine via reduction of survivin, a representative anti-apoptotic protein, not only in vitro but also in vivo. Moreover, our results revealed brexpiprazole gives an anti-cancer effect against glioblastoma stem-like cells to osimertinib, a less toxic third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in vitro as well as in vivo. These findings have been published in medical journals in English and are already cited several times.

研究分野：がん化学療法

キーワード：がん幹細胞 ドラッグリポジショニング 薬剤抵抗性 ドパミン セロトニン 神経伝達物質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

昨今、オシメルチニブやニボルマブなど、新しい抗がん剤などが次々と上梓されており、切除不能進行がんの患者を取り巻く治療環境は以前に比してやや改善はしてきているものの、未だ、各種難治がんの予後は極めて不良であり、根治は極めて難しい状況が続いている。その原因の一つが、「がん幹細胞 (Nature, 2001;414: 105)」の存在である。

「がん幹細胞」は、その高い未分化性(いろいろな腫瘍のタイプに変容することができる)と、腫瘍を新しく作り出す能力や、自己の細胞を複製することができる能力を持っているが、さらに特徴的な点として、抗がん剤や放射線に対して、高い抵抗性を示すことが挙げられる。それゆえ、通常の治療を行ったとしても、がん幹細胞が残存するがゆえに、容易な再発につながる点や、抗がん剤抵抗性につながってしまうという点が問題の一つとして挙げられていた。

STAT3の阻害剤であるBBI608など、多くの薬剤が「抗がん幹細胞治療薬」として、基礎研究や臨床研究が行われてきたが、研究開始当初も、そして現在においても、有望な成績や保険承認に至った抗がん幹細胞治療薬はいまだ存在しない。それゆえ、画期的な抗がん幹細胞治療薬が希求されていた。

それだけでなく、研究開始当初、現状も抗がん治療そのものにおける問題点も存在していた。第一に、抗がん治療そのものの精神的な辛さである。がん、と診断されるだけで大きな精神的負担がかかることは想像に難くないが、切除不能進行がんの患者はそれに合わせて残された時間がわずかであること、生活のこと、家族のことなど多くの精神的負担につながる問題に直面し、抑うつ状態を呈することが多く、実際のうつ病を併発する患者に加え、適応障害を併発する患者も視野にいれるとその割合は高く、抗がん治療に合わせて精神的サポートの必要性が考えられてきた。そして第二に、新規抗がん剤開発に関するコストと臨床研究の困難さが挙げられる。薬剤開発から実際に市販へ至る可能性は非常に低く、1%以下 (Biostatistics., 2019;20: 273) とされ、そのコストは莫大なものとなっている。また、研究開始当初は無かったが、一部製薬会社の臨床試験に関わる疑義などより、新たに臨床研究法が制定され、臨床試験実施者に対する負担はこれまでとは比べ物にならないほどの負担となっており、新規薬剤の研究開発は困難を極めている。

それらの問題点より、抗精神病薬を用いたドラッグリポジショニング、既に他用途で承認を得ている薬剤を別用途へ転用する、という抗がん幹細胞治療研究の提案に至った。実際、既報 (Cell., 2012;149: 1284)でも古典的抗精神病薬チオリダジンをを用いた抗がん幹細胞治療の検討がなされていた。だが、チオリダジンはその重篤な副作用ゆえに全世界で発売中止となっており、また、そもそも古典的抗精神病薬はその高い有害事象の発生率ゆえに(眠気などが許容される死亡直前の末期がん患者は別として)通常の化学療法を投与している、脆弱ながん患者へ投与することは非現実的である。そこで、我々はその有害事象の点にも着目し、新規抗精神病薬、つまり非定型抗精神病薬を中心とした検討を行っていくこととした。

2. 研究の目的

前述のごとく、ドラッグリポジショニング(既に他疾患へ承認されている薬剤を他用途へ転用することで、臨床試験や安全性確認にかかる経済学的時間的なコストを削減する)の観点で、非定型抗精神病薬を、抗がん幹細胞治療薬へと転用することで、コスト削減および安全性担保だけでなく、精神的な負担に苦しむがん患者へ精神的安定をもたらしつつ治療を行うことができるという画期的な治療戦略の提案に挑む。

また、既報 (Cell., 2012;149: 1284)や、我々の先行報告 (Anticancer Res., 2016;36: 5153)で現象論については検討が行われているものの、「がん幹細胞やがん細胞において、神経伝達物質受容体作動物質や神経伝達物質そのものがどのような挙動を示し、どのような作用を示すか?」については十分な検討が加えられているとはいいがたく、今後の治療方法の提案につながる可能性も高いため、その点についても掘り下げて研究を行うことも目的とした。

3. 研究の方法

代表的ながん細胞株であるA549(肺がん)やPANC-1(すい臓がん)などから樹立された、がん幹細胞株A549 CSLCやPANC-1 CSLCなどを使用し、さらに肺がんやすい臓がんと同様に難治性の腫瘍の代表であるグリオブラストーマ(多形膠芽腫)の幹細胞で、実際の当院の患者より樹立した細胞株(GS-Y01)なども併せて実験に使用した。

処理薬剤として、制吐剤としても用いられる有用な新規抗精神病薬であるオランザピン(商品名:ジプレキサ)や先行報告 (Anticancer Res., 2016;36: 5153)で用いたアリピプラゾール(商品名:エビリファイ)をさらに有害事象を軽減させた薬剤であるプレクスピプラゾール(商品名:

レキサルティ)などを用いて検討を行った。実際の神経伝達物質としてドパミンやセロトニンなどによる処理も併せて行い、特異的受容体サブタイプに関わる処理としてスルピリドなどによる処理や、siRNAを用いたノックダウン処理なども併せて施行した。

また、有望な細胞実験の結果が出たものに関しては、ヌードマウスという特殊な実験用マウスへ腫瘍細胞を移植し、実際にマウスへ薬物治療を行う動物実験も併せて行い、治療の実用化へ向けての検討を行った。

4. 研究成果

- 1

オランザピンは濃度依存的に、がん幹細胞へ細胞毒性を与えることができるが、一定の濃度以下であれば、正常細胞へも毒性は限定的である。

数種類のがん幹細胞と正常細胞、正常幹細胞を用いて、オランザピンが濃度依存的に細胞毒性を与えるかの検討を行い、一定の濃度の範囲では、正常細胞や正常幹細胞への毒性はわずかである中で、がん幹細胞へ選択的に毒性を与えることに成功した。

- 2

オランザピンはがん幹細胞の幹細胞性を低下させる

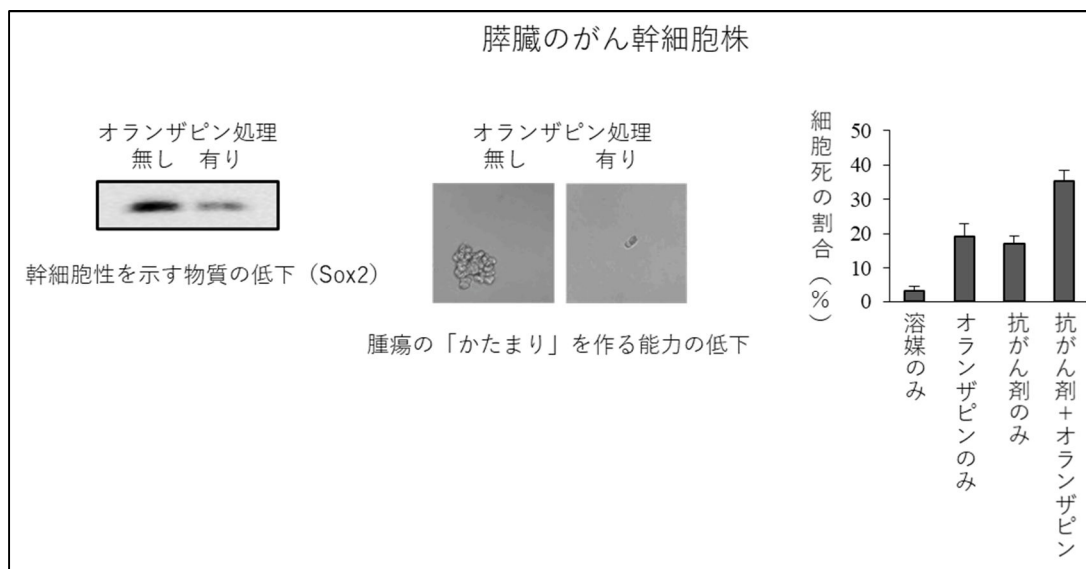
オランザピン処理により、複数のがん幹細胞で、がん幹細胞の幹細胞性を低下させ、幹細胞マーカーの低下や、スフィア形成能の低下といった結果を得ることに成功した。

- 3

オランザピンはサバイピンの減弱を介して薬剤抵抗性を低下させる

オランザピン処理により、多くの種類のがん幹細胞、がん細胞でサバイピンの減弱を介して、さまざまな殺細胞性抗がん剤(普段用いられる抗癌剤)への薬剤抵抗性を弱めることができ、その効果がサバイピンという物質の働きの低下を介していることを、薬理的、遺伝子的にも確認をすることにも成功した。

以下に、上記 - 1 ~ 3 に掲載した報告の一部を簡略化したものを図示する。



- 1

新規抗精神病薬であるブレクスピプラゾールは、がん幹細胞の幹細胞性を低下させるだけでなく、サバイピンの減弱を介して、がん細胞、がん幹細胞の薬剤抵抗性を減弱させる

数種類のがん細胞、がん幹細胞と正常細胞、正常幹細胞を用いて、ブレクスピプラゾールが、一定の濃度の範囲では、正常細胞や正常幹細胞への毒性はわずかである中で、がん幹細胞へ選択的に毒性を与えることを確認し、がん幹細胞の腫瘍形成能などの幹細胞性を低下させることを確認した。さらにブレクスピプラゾールがサバイピンの減弱を介して通常用いる抗がん剤のがん

細胞、がん幹細胞への効果を高めることの確認に成功した。また、それを薬理的、遺伝子学的な機序でも確認することができた。

- 2

ブレクスピラゾールが有するがん幹細胞の腫瘍形成能減弱効果は動物実験においても認められる

実験 - 1で認められた、サバイピンを減弱させる、腫瘍形成能を低下させるという効果は動物実験においても確認することができた。具体的には、ヌードマウスという特殊なマウスの皮下へ、がん幹細胞を皮下移植してブレクスピラゾールによる処理を行ったところ、腫瘍形成が抑制され、さらに摘出した腫瘍を免疫染色という方法で確認すると、確かにサバイピンや幹細胞マーカーの発現が減弱している傾向が示唆された。

- 3

ブレクスピラゾールは、グリオブラストーマ幹細胞に対して最新のEGFR-TKI(特殊な肺がん治療薬)感受性を与え、それは培養細胞下での検討だけでなく、動物実験においても認められる

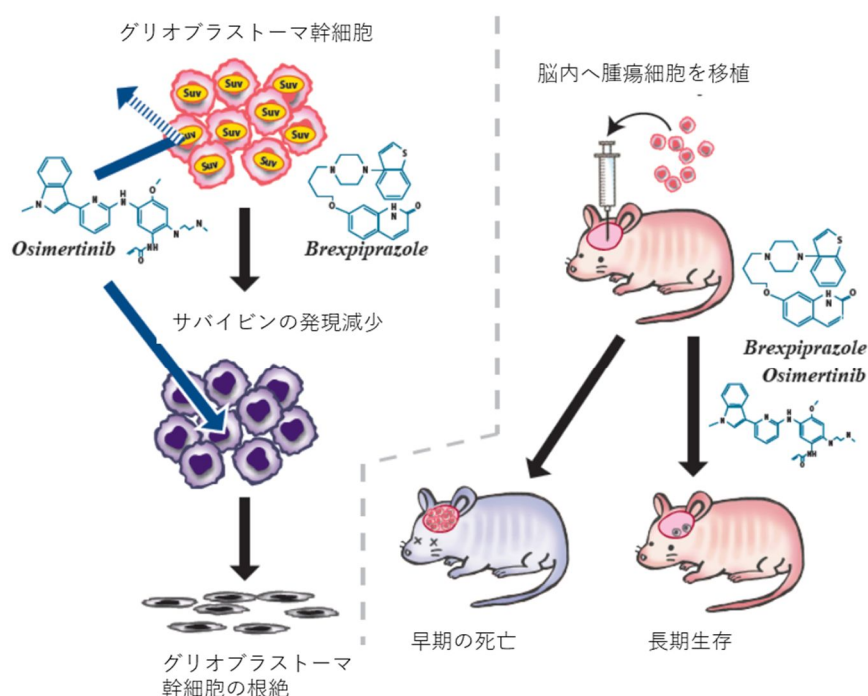
EGFR-TKI とは、肺がん治療で主に用いられる特殊な薬剤で、副作用が非常に軽く、治療効果が高いという特徴があるが、他のがんには効かないことがほとんどであるため、用いられてこなかった。だが、ブレクスピラゾールでグリオブラストーマ幹細胞を処理することで、最新のEGFR-TKIに対して、感受性を与えることができることを確認した。さらにそれはサバイピンの減弱を介していることも併せて突き止めることに成功した。また、その結果を動物実験においても確認することに成功した。具体的な動物実験は、ヌードマウスという特殊なマウスの脳内にグリオブラストーマ幹細胞を移植し、ブレクスピラゾールとEGFR-TKIによる治療を行うことで、腫瘍の進行を遅らせることができた。

- 4

ブレクスピラゾールによるEGFR-TKIへの感受性を与える作用は、グリオブラストーマ幹細胞以外の他がん種に対しても有効である

実験 - 3と同様の実験を(EGFR-TKIに抵抗性を持つ)肺がんや、すい臓がんへも行ったところ、同様の結果を得て、さらにヌードマウスを用いた動物実験においても、ブレクスピラゾールをEGFR-TKIと共に投与した腫瘍への高い治療効果を示すこと、形成した腫瘍ではサバイピンの発現が減弱していることも併せて確認することに成功した。

以下に、上記実験 - 2の概略図を示す。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Shuhei, Okada Masashi, Takeda Hiroyuki, Kuramoto Kenta, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Seino Shizuka, Yamamoto Masahiro, Yoshioka Takashi, Kitanaka Chifumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Involvement of GLUT1-mediated glucose transport and metabolism in gefitinib resistance of non-small-cell lung cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 32667-32679
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25994	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 Sanomachi T, Suzuki S（共同筆頭著者）, Kuramoto K, Takeda T, Sakaki H, Togashi K, Seino S, Yoshioka T, Okada M, Kitanaka C.	4. 巻 11
2. 論文標題 Olanzapine, an Atypical Antipsychotic, Inhibits Survivin Expression and Sensitizes Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6177-6188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancer.12067	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 Suzuki S, Yamamoto M, Togashi K, Sanomachi T, Sugai A, Seino S, Yoshioka T, Kitanaka C, Okada M.	4. 巻 10
2. 論文標題 In vitro and in vivo anti-tumor effects of brexpiprazole, a newly-developed serotonin-dopamine activity modulator with an improved safety profile	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 3547-3558
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26949	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 Suzuki Shuhei, Yamamoto Masahiro, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Yoshioka Takashi, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Brexpiprazole, a Serotonin-Dopamine Activity Modulator, Can Sensitize Glioma Stem Cells to Osimertinib, a Third-Generation EGFR-TKI, via Survivin Reduction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 947
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11070947	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 SANOMACHI TOMOMI、SUZUKI SHUHEI (共同筆頭著者)、TOGASHI KEITA、SEINO SHIZUKA、YOSHIOKA TAKASHI、KITANAKA CHIFUMI、OKADA MASASHI、YAMAMOTO MASAHIRO	4. 巻 39
2. 論文標題 Brexipiprazole Reduces Survivin and Reverses EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Lung and Pancreatic Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4817-4828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13667	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鈴木修平, 岡田雅司, 吉岡孝志, 北中千史.
2. 発表標題 部分的ドパミン受容体アゴニストであるアリピプラゾールは癌幹細胞への抗腫瘍効果を示し、薬剤抵抗性を減弱させる
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----