

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07731

研究課題名(和文)筋組織内代謝変化を標的としたがん悪液質新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Therapy for Cancer Cachexia by Targeting Metabolic Changes in Skeletal muscle

研究代表者

布川 朋也 (FUKAWA, Tomoya)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：70564342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：がん悪液質モデルの筋細胞内では、過剰な脂肪酸代謝に伴いクエン酸回路を含むミトコンドリア内での代謝が大きく変化していることが確認された。こうした筋細胞内代謝変化は悪液質においてはほとんど注目されていなかった。有効な治療法開発のため、悪液質 in vitro モデルを用いて FDA approved drug library を用いたドラッグリポジショニングによる治療法の探索も行った。その結果、筋萎縮に対して改善効果が期待できる代謝関連薬が絞り込まれた。これらの薬剤を用いた際の脂肪酸酸化およびその下流のクエン酸回路への影響を明らかにすることは、悪液質に対する安全な治療法の開発へとつながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの悪液質に対する治療法は、炎症性サイトカインを標的として開発が進められてきたが、有効な治療法の確立には至っていない。これまでの研究で、我々は、筋細胞内での代謝変化と筋萎縮の関連性を示してきた。本研究ではこの知見に基づきこれまでとは異なるアプローチによる悪液質克服を目指しており、高い学術的を有する。また、細胞内代謝の是正を目的とした薬剤は、他の疾患に対して実臨床で用いられている。こうしたことから、実臨床で用いることができ、かつ筋萎縮を抑制することが可能な代謝関連薬を探し出すことは、治療が確立されていない悪液質に対する新たな治療法を提供することにつながり、高い社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The factors derived from pro-cachectic cancer cells altered fatty acid metabolisms and also metabolisms in mitochondria including the citric acid cycle in myotube. These metabolic changes suggested the existence of lipotoxicity which may lead the myotube atrophy. To develop effective treatments that target these metabolic changes, we conducted screening using in vitro cachexia model and the FDA-approved drug library. As a result, agents associated with adjustment of intracellular metabolisms that were expected to improve muscle atrophy were identified.

The effects of these drugs on fatty acid oxidation and its downstream citric acid cycle may lead to the development of safe therapies for cachexia.

研究分野：泌尿器がん

キーワード：がん悪液質 細胞内代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん悪液質はがん治療に対する抵抗性、有害事象の発生に関与し、治療成績向上の大きな障害となっている。これまでの悪液質研究は動物由来モデルを中心に発展し、サイトカイン等の発症への関与が示されてきたが、未だに有効な治療法の確立には至っていない。

研究代表者は、先の研究においてヒト由来がん悪液質モデルを構築した。このモデルを用い筋細胞内における脂質代謝の変化ががん悪液質における筋萎縮の発症に深く関与することを証明した。また、筋細胞内での脂質代謝の変化が治療標的となり得ることも示した。

研究代表者はこれまでの研究で、筋細胞内での代謝変化と筋萎縮の関連性と、代謝変化自体を治療標的としたがん悪液質に対する治療の可能性を示してきた。しかし、これまでに用いた薬剤は、実臨床においては副作用等により実用化には至っていない。一方で、脂肪酸酸化阻害剤を含め細胞内代謝の是正を目的とした薬剤は、他の疾患に対して実臨床で用いられている。こうしたことから、実臨床で用いることができ、かつ筋萎縮を抑制することが可能な代謝関連薬を探し出すことは、治療が確立されていない悪液質に対する新たな治療法を提供することにつながるのではないかと考えている。また、効果が認められる薬剤を使用した際の詳細な筋細胞内代謝の変化を解析することは、脂質代謝変化と筋萎縮発症の関連についてのより詳細な理解につながると考えている。

2. 研究の目的

これまでの研究で、筋細胞内での代謝変化と筋萎縮の関連性と代謝変化自体を治療標的としたがん悪液質に対する治療の可能性を示してきた。しかし、これまでに用いた薬剤は、実臨床においては副作用等により実用化には至っていない。一方で、脂肪酸酸化阻害剤を含め細胞内代謝の是正を目的とした薬剤は、他の疾患に対して実臨床で用いられている。こうしたことから、実臨床で用いることができ、かつ筋萎縮を抑制することが可能な代謝関連薬を探し出すことは、治療が確立されていない悪液質に対する新たな治療法を提供することにつながるのではないかと考えている。また、効果が認められる薬剤を使用した際の詳細な筋細胞内代謝の変化を解析することは、脂質代謝変化と筋萎縮発症の関連についてのより詳細な理解につながると考えている。本研究の最終目標は、筋細胞内の代謝変化に対する新しくかつ安全な治療法の開発である。

3. 研究の方法

悪液質モデルを用いて、ヒト筋細胞株に対して悪液質誘導がん細胞株由来の因子を添加し、CE/MSによる細胞内代謝の変化について解析を行った。

また、同モデルを用いて、すでに承認され実臨床にて使用されている薬剤の有効性の検証を行った。筋細胞株を播種し、分化誘導開始時に悪液質誘導がん細胞株由来の細胞上清を添加する。悪液質誘導がん細胞株由来の刺激により筋管の萎縮が認めれるが、同時にすでにFDAで承認されている薬剤のライブラリー(FDA-approved Drug library)に含まれる薬剤を加えることにより筋管の萎縮が改善するかを検証する。筋管萎縮の改善を認めた薬剤についてはさらに濃度を細かく設定し、至適濃度について検証する。

4. 研究成果

悪液質誘導がん細胞由来因子によるヒト由来筋細胞の刺激により、細胞内代謝が大きく変化することを明らかにした。ヒトがん細胞由来因子によりCE/MS解析では、特にクエン酸の濃度上昇が確認され、また、解糖系の代謝変化が認められることを確認している。これらの結果は、筋細胞内で過剰な脂肪酸酸化が起こっていること支持する結果であると同時に、明らかにエネルギー産生に関わる変

化が生じていることを支持している。また、これらの代謝変化に伴い生じる筋細胞内のミトコンドリア変化についても検証をおこなっている。これらの結果は、我々が報告している過剰な脂肪酸酸化ががん悪液質発症の筋萎縮につながるという結果を支持するとともに、過剰な脂肪酸酸化の下流にあたるクエン酸回路を含むミトコンドリア内変化が悪液質における筋萎縮の発症に関わっているということをサポートするものと考えている。

また、有効な治療法開発のため、悪液質in vitroモデルを用いてFDA approved drug libraryを用いたドラッグリポジショニングによる治療法の探索も行い細胞内代謝に関連する薬剤の絞り込みを行った。その結果、現時点で19薬剤にまで絞り込みを行っている。今後、これらの薬剤を用いた際の脂質代謝変化、特に脂肪酸酸化およびその下流のクエン酸回路への影響などを明らかにし、悪液質に対する治療法の開発へとつなげていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Fukuta Kyotaro, Daizumoto Kei, Takahashi Masayuki, Mori Hidehisa, Otomi Yoichi, Uehara Hisanori, Fukawa Tomoya, Yamamoto Yasuyo, Yamaguchi Kunihisa, Kanayama Hiro omi	4. 巻 4
2. 論文標題 Granulocyte colony stimulating factor producing retroperitoneal leiomyosarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 75～78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/iju5.12243	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12件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大豆本圭、福原弥生、布川朋也、高橋正幸、金山博臣
2. 発表標題 微小乳頭型尿路上皮癌（Micropapillary urothelial carcinoma）のPDX modelの樹立と治療法の開発
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋正幸、大豆本圭、布川朋也、金山博臣
2. 発表標題 転移性腎細胞癌に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の初期経験
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福原弥生、大豆本圭、布川朋也、高橋正幸、金山博臣
2. 発表標題 組織学的特徴を維持した淡明細胞型腎細胞癌のPDC（patient-Derived Cell）の樹立
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 布川朋也、尾崎啓介、大豆本圭、高橋正幸、金山博臣
2. 発表標題 脂肪酸代謝を標的とした癌に伴う筋萎縮克服への治療戦略
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大豆本圭、福原弥生、上原久典、佐々木雄太郎、尾崎啓介、上野恵輝、津田恵、楠原義人、布川朋也、山本恭代、山口邦久、高橋正幸、金山博臣
2. 発表標題 Micropapillary urothelial carcinomaの病態解明と新規治療法の探索
3. 学会等名 泌尿器科分子細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大豆本圭、福原弥生、尾崎啓介、津田恵、楠原義人、森英恭、布川朋也、山本恭代、山口邦久、福森知治、高橋正幸、金山博臣、上原久典
2. 発表標題 当科における患者腫瘍組織移植PDX (patient-derived xenograft)モデル作製の取り組みとMicropapillary urothelial carcinomaのPDX modelの樹立
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原弥生、大豆本圭、布川朋也、上原久典、小和田実、福森知治、高橋正幸、金山博臣
2. 発表標題 淡明細胞型腎細胞癌のPDC (Patient-Derived Cell)の樹立
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤廉平、布川朋也、松下洋輔、吉丸哲郎、尾野雅哉、大豆本圭、加藤陽一郎、小原航、片桐豊雅
2. 発表標題 腎癌の癌化におけるPRELID2によるミトコンドリアROS制御機構の解明
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大豆本圭、福原弥生、上原久典、宇都義浩、小和田実、布川朋也、福森知治、高橋正幸、金山博臣
2. 発表標題 徳島大学病院におけるPDXモデルの確立と微小乳頭状尿路上皮癌における有効な治療法の開発
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原久典、大豆本圭、福原弥生、小和田実、布川朋也、金山博臣
2. 発表標題 膀胱癌の進展における骨盤内死亡細胞由来因子の関与
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布川朋也、二川健
2. 発表標題 がん悪液質における筋萎縮と脂肪酸酸化
3. 学会等名 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoharu Fukumori, Kei Daizumoto, Megumi Tsuda, Keisuke Ozaki, Yoshito Kusahara, Hidehisa Mori, Tomoya Fukawa, Yasuyo Yamamoto, Kunihisa Yamaguchi, Masayuki Takahashi, Hiro-omi Kanayama,
2. 発表標題 Galectin-3 is involved in the tumor progression and drug resistance induced by taxane chemotherapy and poly(adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitor in castration-resistant prostate cancer
3. 学会等名 AUA (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	福原 弥生 (FUKUHARA Yayoi) (10632490)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・学術研究員 (16101)	
研究分担者	二川 健 (NIKAWA Ken) (20263824)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	津田 恵 (TSUDA Megumi) (30769188)	徳島大学・病院・特任助教 (16101)	
研究分担者	尾崎 啓介 (OZAKI Keisuke) (30814157)	徳島大学・病院・医員 (16101)	

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