

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 5 月 1 5 日現在

機関番号： 1 7 1 0 2

研究種目： 若手研究

研究期間： 2021 ~ 2022

課題番号： 2 1 K 1 5 0 6 8

研究課題名（和文）薬剤耐性を獲得した悪性進化がんの代謝トランスオミクス解析

研究課題名（英文）Metabolic transomics analysis of malignant evolving cancers that have acquired drug resistance

研究代表者

小玉 学（Kodama, Manabu）

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号： 7 0 8 8 3 8 3 3

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：小細胞肺がんの細胞3株からcDDP 耐性株を樹立し、代謝変化をモニターするためメタボロミクス解析を行った。その結果、薬剤耐性がんでは感受性がんと比較しグルコース取り込み能や核酸合成が亢進していることが明らかになった。  
上記の結果から、核酸合成を効率的に阻害するため、複数の核酸合成阻害剤を併用したところ、薬剤耐性がんでは感受性がんと比較し核酸合成阻害への感受性が亢進していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小細胞肺がんは第一選択薬であるcDDPに対し一過性に感受性を示すものの、即座に抵抗性を獲得する。また小細胞肺がんではcDDP治療抵抗性を有する患者の生存予後は半年から一年前後であり、著しく予後不良である。これらの背景を踏まえ、我々はcDDP耐性小細胞肺がんの代謝解析を実施し、薬剤耐性小細胞肺がんでは感受性がんと比較し核酸合成阻害に対する感受性が亢進していることを明らかにした。この研究結果から、核酸合成阻害を主体とした化学療法は臨床的に問題になっている小細胞肺がんのcDDP耐性を克服するための新たな治療介入法となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We established cDDP-resistant strains from three small cell lung cancer cell lines and performed metabolomics analysis to monitor metabolic changes. The results revealed that glucose uptake and nucleic acid synthesis were enhanced in drug-resistant cancers compared to drug-sensitive cancers.

The results showed that the combination of nucleic acid synthesis inhibitors, a nucleic acid synthesis inhibitor, effectively inhibited nucleic acid synthesis, and that the sensitivity of drug-resistant cancers to nucleic acid synthesis inhibition was enhanced compared to that of drug-sensitive cancers.

研究分野： がん代謝

キーワード： メタボロミクス 小細胞肺がん

1．研究開始当初の背景

小細胞肺癌は5年生存率が7%と非常に悪性度の高いがんであり、高速な増殖能と高い転移能を特徴とすることから、「治療不可能ながん」と定義されている。小細胞肺癌に対する標準治療は、1985年に認可されたシスプラチンを主体とした化学療法である。それから約30年以上経過した現在に至るまで、小細胞肺癌に対する特異的かつ効果的な治療薬は開発されていない。このような背景から、小細胞肺癌における新規治療法の樹立が待望されている。さらに、小細胞肺癌はこの第一選択薬であるcDDPに対し一過性に感受性を示すものの即座に抵抗性を獲得することも知られている。小細胞肺癌でcDDP治療抵抗性を有する患者の生存予後は半年から一年前後と予後不良で、小細胞肺癌のcDDP耐性獲得が、小細胞肺癌患者の著しく低い5年生存率の要因となる。このように、難治性である小細胞肺癌の効果的かつ新規的治療法を確立するため過去にさまざまな治療薬の治験が実施されたものの、有効性を確認された治療薬がなく、アンメットメディカルニーズとして問題になっている。このような背景から、cDDP抵抗性小細胞肺癌の効果的治療法の樹立が望ましいと考えられる。

2．研究の目的

cDDP抵抗性小細胞肺癌の代謝解析を実施し、代謝変化の解析を実施する。また、代謝解析で明らかにしたcDDP抵抗性小細胞肺癌の代謝フェノタイプから、cDDP抵抗性小細胞肺癌の特異的な効果的治療法の提案と樹立を図る。

3．研究の方法

*In vitro*での生理的培養条件下で、小細胞肺癌株（SBC-3）をcDDPに暴露し、このcDDPストレスを複数回にわたって実施し、cDDPに抵抗性を示す小細胞肺癌株を樹立する。またそのcDDP耐性獲得前後の小細胞肺癌株のメタボロミクス解析を実施し、代謝変化を確認する。最終的に、cDDP耐性獲得に必須の代謝系を阻害し、治療応用に結びつける。

4．研究成果

(1) *In vitro*での生理的培養条件下で、小細胞肺癌株（SBC-3）をcDDPのヒト最高血中濃度（10  $\mu$ M）に暴露し、このcDDPストレスを3回にわたって実施した。cDDP暴露を実施した回数1回目から3回目に応じて樹立したcDDP耐性小細胞肺癌をそれぞれResistant 1、Resistant 2、Resistant 3と名付けた。これらのcDDP暴露を重ねたResistant 1、Resistant 2、Resistant 3のcDDP感受性評価を実施した結果、これらは段階的にcDDPに対する抵抗性が高まっていることが明らかになった。（図1）。

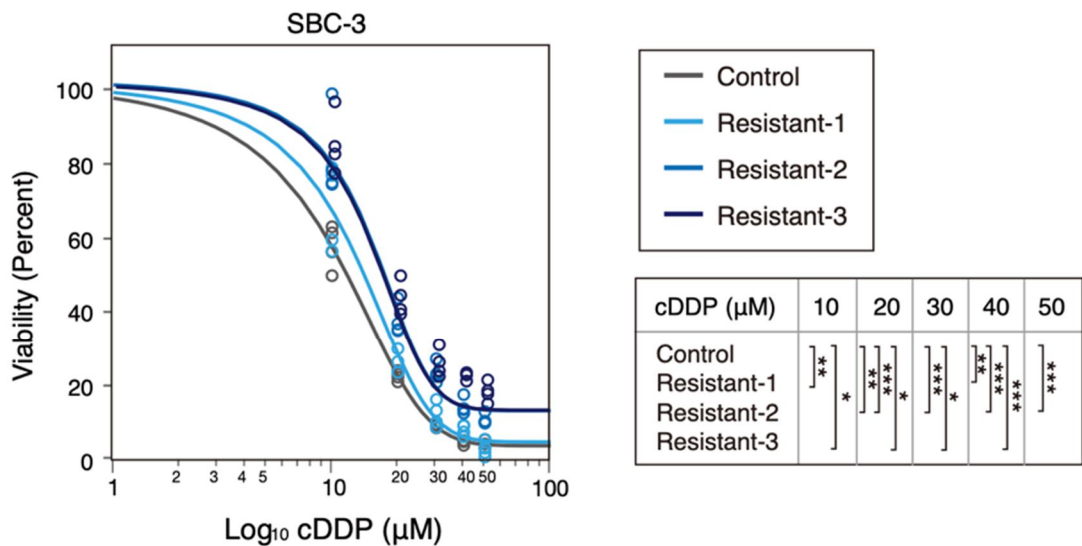


図1: cDDP抵抗性小細胞肺癌の樹立

(2) 質量分析計を用いてcDDP耐性小細胞肺癌の包括的代謝解析を実施した。様々な代謝物定量を実施した結果、親株であるcDDP感受性小細胞肺癌と比較し、cDDP耐性小細胞肺癌は核酸合成代謝物、葉酸代謝物の細胞内プールサイズの増加が顕著に生じている確認された。

(3) これらの結果から、cDDP感受性小細胞肺癌と比較し薬剤耐性小細胞肺癌では核酸合成

阻害への感受性が亢進していることが明らかになった。この研究結果から、核酸合成阻害を主体とした化学療法は臨床的に問題になっている小細胞肺がんの cDDP 耐性を克服するための新たな治療介入法となる可能性がある。これらの研究結果は論文として国際誌に投稿し、現在審査中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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