

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：81303

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15965

研究課題名（和文）肺NETのメタボリズムをターゲットにする新規分子標的治療

研究課題名（英文）A novel metabolism-targeting therapy of pulmonary neuroendocrine tumors.

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・特任研究員

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）：小細胞肺癌を典型とする肺神経内分泌腫瘍の代謝脆弱性を明らかにし、新規治療標的として開発することを目的として研究を行った。具体的には、NAD合成への代謝干渉の効果について検討した。特別に合成した新規NAD合成阻害剤を用いたマウス前臨床モデルでの検討の結果、この薬剤の治療有効性を確認することができた。単剤での使用において従来型抗がん剤であるシスプラチンを上回る成績が得られたほか、シスプラチンとNAD合成阻害との顕著な相乗効果もみとめられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小細胞肺癌の代謝ターゲット治療の有用性を、マウス前臨床モデルにて示した。肺癌の～15%を占める肺神経内分泌腫瘍（小細胞肺癌を含む）においては、腺癌の場合のような明確で標的化が可能なドライバー変異が存在しない。故に、これら難治肺癌に対しては、ドライバー変異以外の要素を創薬開発する戦略が求められている。これらの肺癌は、発見時には外科的治療のタイミングを逸していることが多く、その文脈でも、新たな分子標的治療を開発する意義は大きい。

研究成果の概要（英文）： Small-cell lung cancer (SCLC) accounts for about 15% of human lung cancers, and patient prognosis in these cases is poorer than that of patients with other lung cancers. Although recent genomic studies show simultaneous bi-allelic inactivation of TP53 and RB1 in human SCLC, these studies reveal few driver mutations in SCLC that could be therapeutically targeted.

In this study, we tried to develop a novel strategy to treat SCLC by targeting their metabolic vulnerability. We found that SCLC survival and/or proliferation are highly dependent on the NAD biosynthesis, hence vulnerable upon inhibition of the pathway. We have (1) validated the efficacy of the NAD-targeting therapy in mouse preclinical models, (2) evaluated the molecular details of SCLC metabolic vulnerability, (3) evaluated SCLC dependency to three NAD precursors in culture.

研究分野：呼吸器内科学、腫瘍学

キーワード：小細胞肺癌 代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

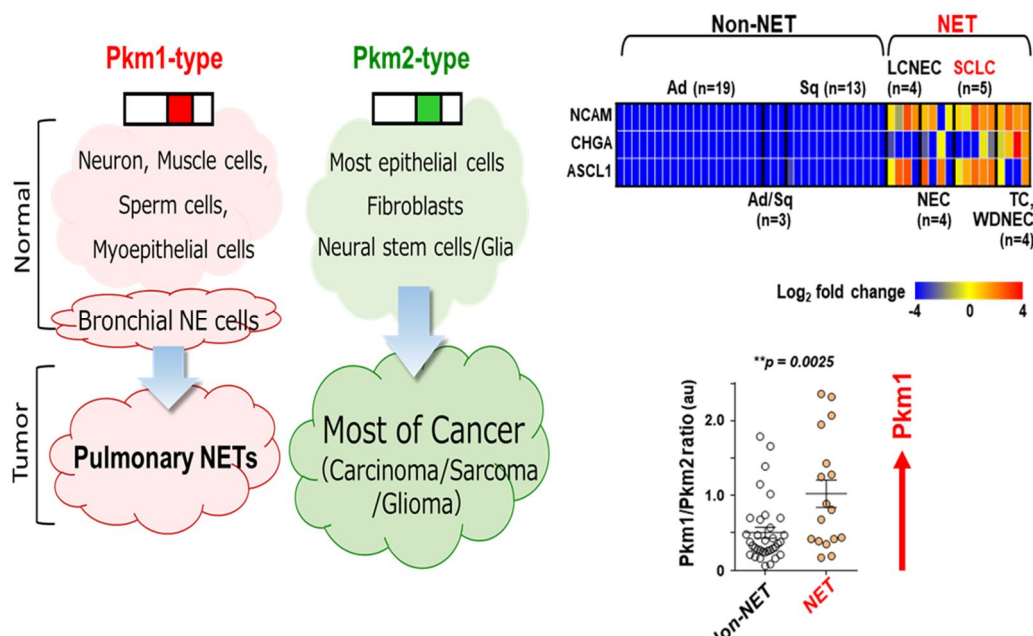
“小細胞がん-非小細胞がん”という従来の分類を改め、SCLC や LCNEC などを“神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor (NET))”としてまとめるべき”という議論が活発である。これら肺 NET は、気管支の神経内分泌細胞を起源とする点で共通している。最近、種々のがんが起源細胞/組織の性質を受継いでいることが分かってきて、治療デザインへの応用も期待されている。

肺 NET 治療研究における問題点は、腺癌の場合のように、分かりやすいドライバー変異が存在しないことにある。近年行われた大規模ゲノム解析は、この点を明らかにした。見つからないのではなく、無いことがはっきりした。従って、SCLC 含む肺 NET 治療革新のためには、非ゲノム性のターゲットを開発することが求められていた。

この文脈において、申請者らは、ここ数年、肺 NET のメタボリズムをターゲットできないか？というアイデアのもと、世界的にも先進的な研究をすすめてきた。がんが大量のグルコースを取り込むことは周知の事実であるが、取り込まれたグルコースがどのように代謝されているのか？という点については、依然、大きな問題である。一般論として、がんは取り込んだ大量のグルコースの大部分を、乳酸へと代謝してしまうことが定説となっている (ワールブルグ効果)。この問題に取り組むなか、申請者らグループは、非常に興味深い、肺 NET の特殊性を発見した。本研究は、これらの知見に立脚して計画された。

2. 研究の目的

申請者は、これまで、ワールブルグ効果とも密接にかかわる代謝酵素 Pkm (がん代謝分野のシンボルのような存在) について、独自の遺伝子改変マウスを作製するなど、当該分野で世界的にも先導的な研究をすすめてきた。そのなかで、肺がんの代謝が、組織型によって大きくことなることを見出した (Sato T ら、Oncol Lett, 2017、Morita M, et al., Cancer Cell, in revision)。具体的には、SCLC 含む肺 NET は、その増殖/生存を NAD 合成経路に強く依存していることを発見した。RNAi あるいは低分子阻害剤 (C-118; 共同研究にて新規開発) によるこの経路の遮断は、培養系で SCLC 細胞株の増殖を阻害する。本研究では、この NAD ターゲットセラピーの有効性・優位性を、マウス前臨床モデルにて、より詳細に検証することを目的とした。

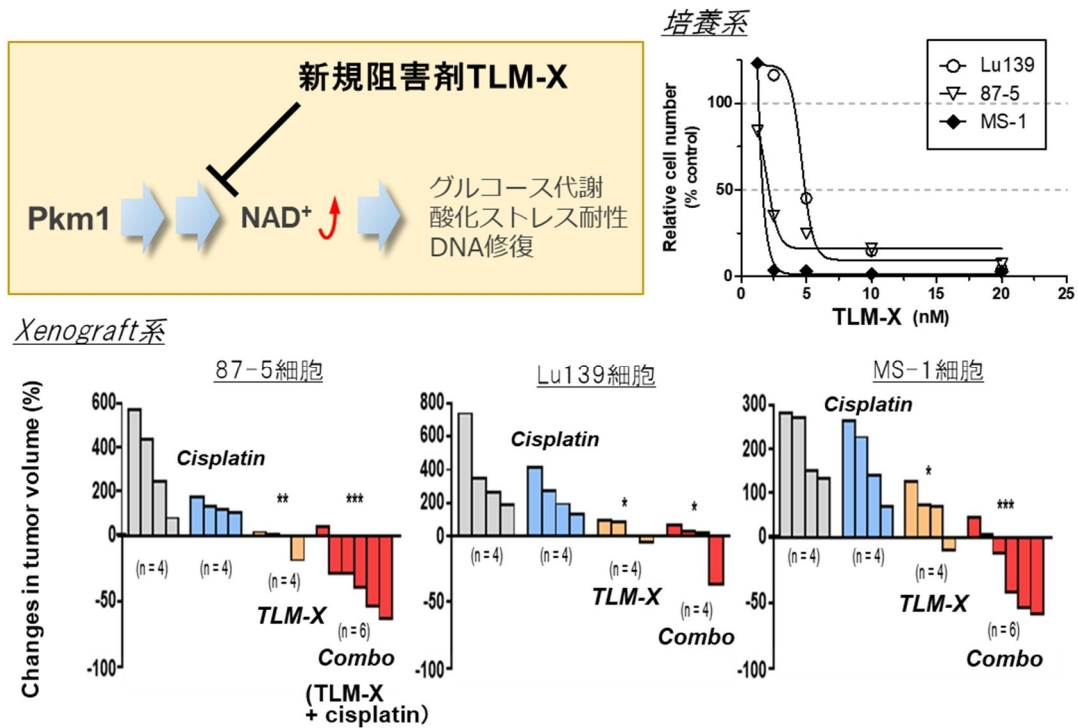


3. 研究の方法

前臨床モデルとしては、ヒト SCLC 細胞株を NOG マウスに移植した xenograft 系を用いた。NAD 合成阻害剤としては、in house 合成した C-118 を用いた。

4. 研究成果

(1) NAD 合成酵素阻害剤の治療効果をマウス移植モデルにおいて検討した。SCLC 株由来腫瘍担癌マウスにて、期待通り、新規 NAD 合成阻害剤の強い抗腫瘍効果を確認することができた。単剤での使用において、シスプラチンを上回る成績を示した。



(2) 培養系では、上記 NAD 合成阻害剤は、SCLC 細胞の細胞死を強く誘導する。このメカニズムについて検討を行った。LDHA リリースや caspase 活性化を指標に調べたところ、NAD 合成阻害による細胞死には、ネクローシスとアポトーシス両方の要素が含まれていることが示唆された。経時的には、阻害剤処理により、速やかに NAD レベルが減少し、ついで PARP 活性の低下やヒストンアセチル化修飾の著減が観察された。加えて、細胞内レドックスバランスの維持に重要な NADPH の量も、NAD 合成阻害によって顕著に低下することが明らかになった。したがって、NAD 合成経路の抑制にあたっては、中心炭素代謝の抑制や DNA 修復不全、酸化ストレスの上昇等が同時に誘発され、それらが複合的にはたらいて細胞死を起こしていることが示唆された。

(3) NAD 合成に使われる生体成分基質としては、少なくとも 3 つの栄養素 (ニコチンアミド、ニコチン酸、トリプトファン) が知られている。培養系にて、それらに対する要求性をあらためて検討した。トリプトファンは SCLC 増殖に必須であったが、このアミノ酸は必須アミノ酸の 1 つであり、NAD 合成にどの程度寄与しているのかはあまり明確にできなかった。一方、予想通り、ニコチン酸除去は SCLC 増殖にさしたる影響を示さなかった。予想外にも、ニコチンアミドの除去も、SCLC 増殖にさしたる影響を示さなかった。一連の結果から、NAD の合成・消費の制御においては、未同定の、複雑な制御メカニズムが存在することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 盛田麻美・佐藤 卓・田沼延公	4. 巻 -
2. 論文標題 ビルビン酸キナーゼMのアイソフォームPkm1はがんの増殖を細胞自律的に促進する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ライフサイエンス 新着論文レビュー	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7875/first.author.2018.038	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 Kudo Kei, Nomura Miyuki, Sakamoto Yoshimi, Ito Shigemi, Morita Mami, Kawai Masaaki, Yamashita Yoji, Ito Kiyoshi, Yamada Hidekazu, Shima Hiroshi, Yaegashi Nobuo, Tanuma Nobuhiro	4. 巻 594
2. 論文標題 Divergent metabolic responses dictate vulnerability to NAMPT inhibition in ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1379 ~ 1388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.13736	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
---------------------------	-----------------------	----