

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09469

研究課題名(和文) IDH変異グリオーマへの、もう一つの分子標的治療：新開発代謝阻害剤の治療効果

研究課題名(英文) A novel molecularly-targeted therapy for IDH-mutant gliomas.

研究代表者

山下 洋二 (Yamashita, Youji)

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：30420045

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)：星細胞腫や二次性膠芽腫の～70%が、IDH1/2遺伝子の機能獲得型変異をもつ。変異型IDH特異的阻害剤も開発されているが、獲得耐性が問題となっている。一方、IDH変異グリオーマは、ある代謝干渉に対し著しく脆弱という報告がある。この代謝脆弱性の検証を行った。その結果、「IDHの機能獲得変異がNAPRT発現低下を引き起こしてPH経路が不活化され、その結果NADサルベージ阻害に脆弱となる」という既報モデルは、少なくとも、全ての例に当てはまる訳ではないことが強く示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変異型IDH特異的な阻害剤が開発されて臨床試験が行われているが、早くもIDH遺伝子の再変異による獲得耐性が問題となっている。そのような治療耐性化がんの出現に備える新規治療を開発する意義は大きい。今回、IDH変異とNAD代謝に関し、既報の内容を再現することはできなかったが、代わりに様々な関連形質を明らかにすることができた。今後それら知見をさらに発展させることで、IDH変異グリオーマに対する新規代謝ターゲット治療への途が拓けると期待される。

研究成果の概要(英文)：About 70% of astrocytomas and secondary glioblastomas have gain-of-function mutations in the IDH1/2 gene as a driver. Recently, small molecule inhibitor specific to mutant IDH1/2 have been developed, but the issue of acquired resistance emerged. Relevant to this, IDH mutant gliomas have been reported to be highly vulnerable to certain metabolic interferences. We examined whether the reported model can be generalized. Our results suggest that the model that the IDH-mutant gliomas show inactivation of the PH pathway hence vulnerable to NAD salvage inhibition cannot be fit into all mutant IDH gliomas.

研究分野：脳外科学

キーワード：グリオーマ 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

星細胞腫や二次性膠芽腫の～70%が、IDH1/2 遺伝子の機能獲得型変異をもつ。変異型 IDH 特異的な阻害剤も開発され臨床試験が行われているが、早くも IDH 遺伝子の再変異による獲得耐性が問題となっている。一方、IDH 変異グリオーマは、ある代謝干渉に対し、著しく脆弱という報告がある。本研究では、培養系および前臨床モデルにて、上記代謝脆弱性の検証することを目的に、検討を行った。

2. 研究の目的

IDH1 変異型グリオーマの代謝脆弱性について検証する。変異型 IDH 特異的な阻害剤への耐性獲得例に対する新たな治療オプションを取得することが、本研究の目的である。

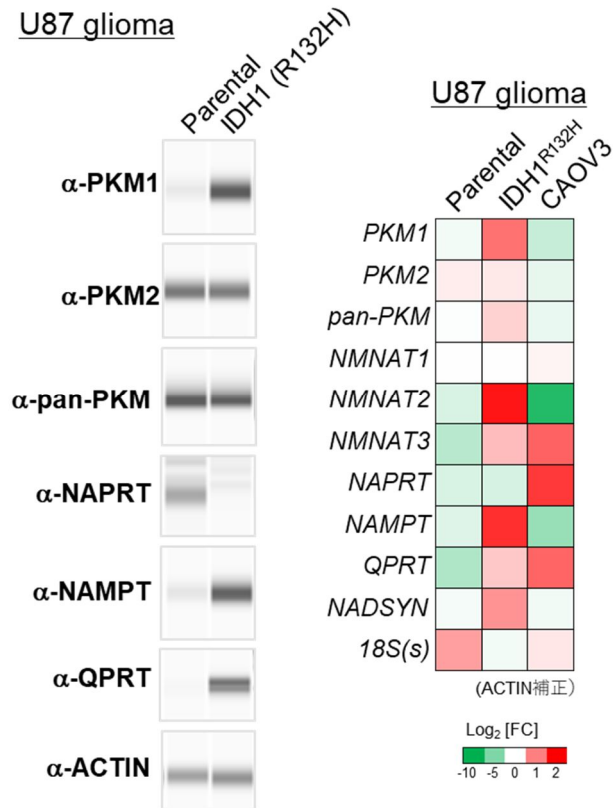
3. 研究の方法

U87 ヒトグリオーマ細胞株 (U87 親株) および同細胞にゲノム編集によって内在性 IDH1 遺伝子に R132H 機能獲得型変異を導入した isogenic 細胞株 (U87-R132H) を用いて検討を行った。これら細胞を NAD サルベージの律速酵素、NAMPT に対する阻害剤 FK866 存在下で 4 日間培養し、それぞれの細胞における増殖への影響を調べた。また、上記薬剤処理においてニコチン酸を種々の濃度で添加し、同様に増殖への影響を調べた。qRT-PCR 法による遺伝子発現解析も行った

4. 研究成果

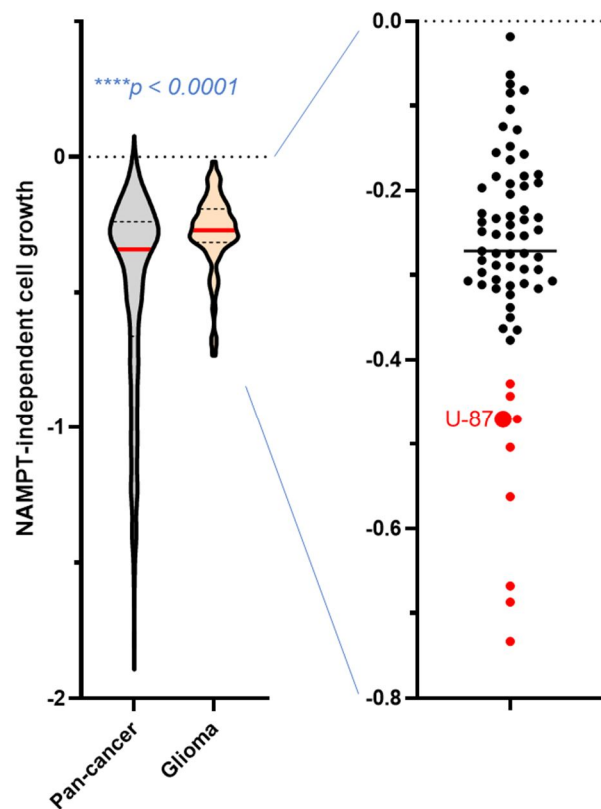
FK866 の LC50 値は、U87 親株で 15 nM 程度、U87-R132H 細胞にて 100 nM 程度と算出された。20 nM FK866 が U87 親株にもたらす増殖抑制を、大過剰のニコチン酸によってもレスキューすることはできなかった。これら結果は、先行研究 (Tateishi K ほか、Cancer Cell 2015) にて提唱されたモデルとは、かなりの乖離がある。「IDH の機能獲得変異が NAMPT 発現低下を引き起こして Preiss-Handler 経路が不活化され、その結果 NAD サルベージ阻害に脆弱となる」という既報モデルは、少なくとも、全ての症例・細胞株で当てはまる訳ではないことが強く示唆された。

その原因を探るため、NAD 代謝関連酵素群の遺伝子発現やタンパク質レベルでの発現を検討した。タンパク質レベルで検討すると、先行研究 (Cancer Cell '15) の結果に一致して、ニコチン酸代謝酵素である NAMPT の発現が減少していた。しかし一方で、NAD サルベージ経路の律速酵素である NAMPT の発現が著しく上昇していた。また、トリプトファンからの de novo NAD 合成に関わる酵素 QPRT の発現も大きく上昇していた。これらの結果は、mRNA レベルでの遺伝子発現解析でも確認された。遺伝子発現解析では、さらに、NMNAT2, NMNAT3, NADSYN1 といった NAD 合成に関わる酵素の mRNA 発現も上昇していた。これら一連の遺伝子発現変化が、U87-R132H 細胞に NAD サルベージ阻害への抵抗性をもたらしていることが示唆された。



また、そもそも、親株においてサルベージ阻害の効果をニコチン酸によってレスキュー出来ないことから、ニコチン酸に加え、ニコチンアミドリボシド (NR)・ニコチン酸リボシド (NAR) といった他のナイアシンによるレスキュー効果の有無をしらべた。

in silico 解析によって、グリオーマの NAMPT 阻害感受性を、他がん種と比較した。その結果、グリオーマの多くが、NAMPT 阻害に対して感受性が低い群に分類されることが分かった。同時に、一部のグリオーマ細胞株 (66 細胞株中の 9 株) が、他の株とは一線を画す高感受性を示すことが示唆された。その中には、前述の U87 細胞も含まれていた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Asano K, Yamashita Y, Ono T, Natsumeda M, Beppu T, Matsuda K, Ichikawa M, Kanamori M, Matsuzaka M, Kurose A, Saito K, Sonoda Y, Ogasawara K, Fujii Y, Shimizu H, Ohkuma H, Kitanaka C, Kayama T, Tominaga T.	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 The Real-World status and risk factors for a poor prognosis in elderly patients with primary central nervous system malignant lymphomas: a multicenter, retrospective cohort study of the Tohoku Brain Tumor Study Group.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 77-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-021-02042-3. Epub 2021 Oct 12.	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 Fukui K, Nomura M, Kishimoto K, Tanuma N, Kurosawa K, Kanazawa K, Kato H, Sato T, Miura S, Miura K, Sato I, Tsuji H, Yamashita Y, Tamai K, Watanabe T, Yasuda J, Tanaka T, Satoh K, Furukawa T, Jingu K, Shima H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 PP6 deficiency in mice with KRAS mutation and Trp53 loss promotes early death by PDAC with cachexia-like features.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	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） 10.1111/cas.15315.	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 Asano K, Yamashita Y, Ono T, Natsumeda M, Beppu T, Matsuda K, Ichikawa M, Kanamori M, Matsuzaka M, Kurose A, Fumoto T, Saito K, Sonoda Y, Ogasawara K, Fujii Y, Shimizu H, Ohkuma H, Kitanaka C, Kayama T, Tominaga T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Clinicopathological risk factors for a poor prognosis of primary central nervous system lymphoma in elderly patients in the Tohoku and Niigata area: a multicenter, retrospective, cohort study of the Tohoku Brain Tumor Study Group.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathol.	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） 10.1007/s10014-022-00427-4.	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 Kanazawa K, Kishimoto K, Nomura M, Kurosawa K, Kato H, Inoue Y, Miura K, Fukui K, Yamashita Y, Sato I, Tsuji H, Watanabe T, Tanaka T, Yasuda J, Tanuma N, Shima H	4. 巻 112(6)
2. 論文標題 Ppp6c haploinsufficiency accelerates UV-induced BRAF(V600E)-initiated melanomagenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2233-2244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14895.	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 Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, Yamashita Y, Nagamatsu K, Murata T, Mugikura S, Kumabe T, Wembacher-Schroeder E, Thomson R, Tominaga T	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurooncol Adv.	6. 最初と最後の頁 vdaa033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oaajnl/vdaa033.	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 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
研究分担者	田沼 延公 (Tanuma Nobuhiro) (40333645)	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・上席主任研究員 (81303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	長南 雅志 (Chonan Masashi) (90813676)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	

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