

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18498

研究課題名（和文）天然抽出物を用いたハイスループットスクリーニングによる軟部肉腫の新規治療薬開発

研究課題名（英文）High-throughput screening of soft tissue sarcoma cell lines for new drug development

研究代表者

王谷 英達 (Otani, Hidetatsu)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：60727965

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：軟部肉腫は筋肉・脂肪・神経などの軟部組織から発生する間葉系細胞由来の悪性腫瘍でその起源組織等から50以上の組織型が存在する。本研究の目的はハイスループットスクリーニングを行い軟部肉腫の新規治療薬開発を行うことである。今回我々は軟部肉腫の一亜型である淡明細胞肉腫株に比較的效果が高い薬剤Aをハイスループットスクリーニングで同定し、作用機序の一つとして薬剤Aにより淡明細胞肉腫特異的融合遺伝子EWS-TAF1が抑制されることを発見した。残念ながら大阪大学独自のライブラリーである天然抽出物を使用したハイスループットスクリーニングでは抗腫瘍効果を示すコンパウンドは同定できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は希少癌である軟部肉腫の1亜型である淡明細胞肉腫に効果が期待できる薬剤をハイスループットスクリーニングを行い同定しました。またその作用機序の一端として本腫瘍特異的な癌遺伝子であるEWS-ATF1の発現を抑制することが確認できました。明細胞肉腫は抗がん剤の感受性が乏しく治療選択肢の少ない組織型であるため今回同定した薬剤についてさらに詳しく研究を行い、EWS-ATF1発現制御のメカニズムなど薬剤の作用機序を解明することにより淡明細胞肉腫に対する治療選択肢の幅を広げることが期待できます。

研究成果の概要（英文）：Soft tissue sarcomas (STSs) are malignant tumors that originate from mesenchymal tissues such as muscle, fat, and nerve. STSs consist of more than 50 subtypes. The aim of this study is to developing new anti-tumor drugs for STSs using high-throughput screening. We identified agent A as anti-tumor drug for clear cell sarcoma, which is one of a rare subtype of STSs harboring tumor specific fusion oncogene EWS-ATF1. We also found that agent A suppresses the expression of EWS-ATF1 that resulted in tumor growth suppression. Unfortunately, we failed to find new anti-tumor compounds against STSs among natural extracts that are preserved as Osaka University natural extracts libraries.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：軟部肉腫 エピゲノム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫は間葉系細胞から発生する悪性腫瘍の総称であり、50 を超える組織亜型からなる。また、発生頻度が稀であり希少癌に分類される。治療は外科的広範切除が基本となるが、手術を行っても3-4割に遠隔転移を来し予後不良な疾患である。遠隔転移を来した場合、抗がん剤治療が治療選択肢となるが希少癌であるため研究が進んでおらず有効な薬剤は非常に少ない。我々は軟部肉腫患者の腫瘍組織検体より腫瘍細胞株を作成し、軟部肉腫に有効な薬剤の研究・開発に必要な基盤整備を行うとともに軟部肉腫に有効な薬剤の探索を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は我々が樹立した軟部肉腫細胞株を使用し多くの薬剤を一度に検査するハイスループットスクリーニングを行うことにより軟部肉腫に有効な薬剤を探索し、その作用メカニズムを解明することである。

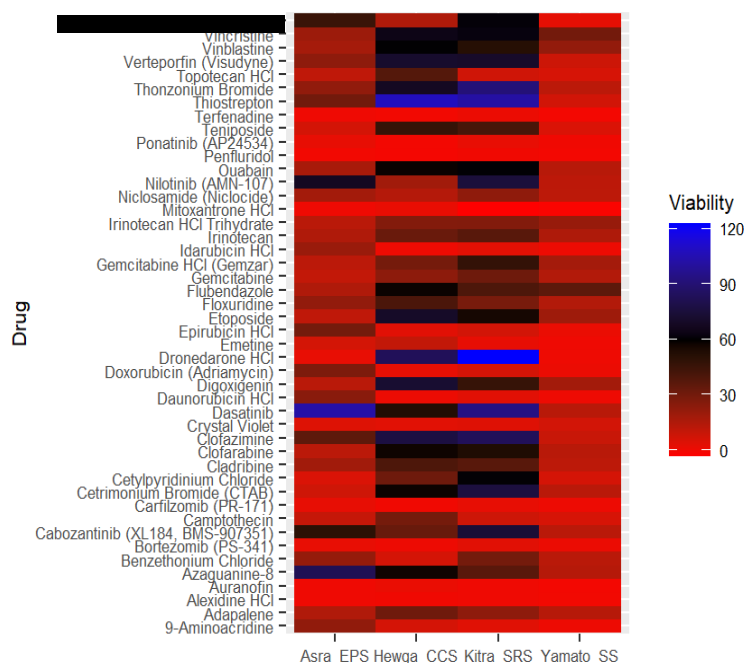
3. 研究の方法

我々が樹立した細胞株 4 株を使用しハイスループットスクリーニングを施行した。使用した薬剤はFDA承認薬セットと、大阪大学薬学部が保有する天然抽出物ライブラリーを使用した。

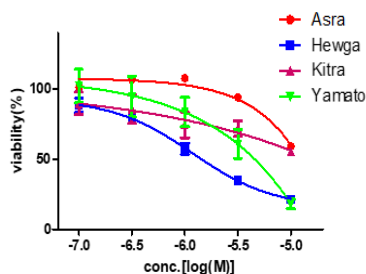
有効な薬剤が見つかった場合は、細胞株の遺伝子発現変化や薬剤が影響するシグナルを調査し作用メカニズムを解析した。

4. 研究成果

ハイスループットスクリーニングの結果



軟部肉腫細胞株 4 株 (淡明細胞肉腫、滑膜肉腫、類上皮肉腫、円形細胞肉腫) に FDA 承認薬を投与し 1 細胞株以上で 50%以上の増殖抑制効果のあった 100 薬剤を選出した。その中で臨床使用されている抗がん剤およびその類似薬剤、界面活性剤などを省き 20 薬剤を選出した。さらにその中で特に淡明細胞肉腫に特に有効であった薬剤 A を同定した。



天然抽出物ライブラリーを使用し同様に効果のある化合物を探索したが腫瘍増殖抑制効果を認める薬剤は同定できなかった。
結果をバリデーションするため淡明細胞肉腫細胞株を 4 種類用意し薬剤 A を投与した。淡明細胞肉腫 4 株ともに薬剤 A 投与により腫瘍増殖抑制効果を認め薬剤 A の淡明肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果が確認できた。

淡明細胞肉腫細胞株に薬剤 A を投与すると AKT 経路、ERK 経路が抑制されることが確認された。また面白いことに淡明細胞肉腫特異的融合遺伝子 EWS-ATF1 の発現が低下するのが確認できた。淡明細胞肉腫細胞株で EWS-ATF1 をサイレンシングすると淡明細胞肉腫細胞株の腫瘍増殖抑制が確認でき、EWS-ATF1 の発現抑制は薬剤 A の抗腫瘍メカニズムの一因であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前裕和、王谷英達
2. 発表標題 ハイスループットスクリーニングを用いた淡明細胞肉腫に対する抗腫瘍薬の探索
3. 学会等名 日本整形外科学会 基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前裕和、王谷英達
2. 発表標題 淡明細胞肉腫特異的融合遺伝子EWS-ATF1の発現制御メカニズムの解明
3. 学会等名 日本整形外科学会 基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前裕和、王谷英達
2. 発表標題 淡明細胞肉腫に対する抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 日本サルコーマ治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前裕和、王谷英達
2. 発表標題 淡明細胞肉腫特異的融合遺伝子EWS-ATF1の発現抑制メカニズムの解明とその効果を増強する薬剤の発見
3. 学会等名 日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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