

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09559

研究課題名（和文）希少糖D-alloseを用いた新規腎細胞癌治療の構築：抗腫瘍メカニズムの解明

研究課題名（英文）Development of a novel treatment strategy for renal cell carcinoma using the rare sugar D-allose: Elucidation of the antitumor mechanism.

研究代表者

田岡 利宜也（TAOKA, RIKIYA）

香川大学・医学部・講師

研究者番号：10403784

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）：本研究課題は、自然界に存在量が少ない単糖とその誘導体と定義される希少糖が、高い糖代謝能を有する腎細胞癌に蓄積し抗腫瘍効果を発揮するとの独創的仮説で研究を開始し、希少糖D-alloseが腎細胞癌に蓄積し抗腫瘍効果を発揮することを腎細胞癌細胞と実験マウスを用いて明らかとした。加えて、遺伝子発現プロファイル解析結果を基にThioredoxin interacting proteinと解糖系の抑制を介した抗腫瘍メカニズムの証明から、論文化と特許による知財化を果たし、将来の創薬に至る基盤的データを蓄積し得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

根治切除不能腎細胞癌は分子標的薬に加え免疫チェックポイント阻害剤が導入され、手術や放射線療法を組み合わせたMulti-Modal Therapyが積極的に行われる現在においても、未だ満足できる治療アウトカムに繋がっていない。一方、食品としての安全性が既に認められている希少糖D-alloseが、世界で初めて高い糖代謝を有する腎細胞癌に蓄積し、その強い抗腫瘍効果と抗腫瘍メカニズムを証明した本研究課題の成果は、極めて高い科学性と社会のニーズに応えるもので、将来で根治切除不能腎細胞癌に対するD-alloseを用いた治療戦略の構築に必須な基盤的データとなる。

研究成果の概要（英文）：This research project started with the original hypothesis that rare sugars defined as monosaccharides and their derivatives, which are rarely found in nature, accumulate in renal cell carcinoma, which has high glucose metabolism, and exert anti-tumor effects. Using renal cell carcinoma cells and xenograft mice model, we clarified that the rare sugar D-allose accumulates in renal cell carcinoma cells and tissues and exerts an anti-tumor effect. In addition, based on the results of gene expression profile analysis, proof of the anti-tumor mechanism mediated by the suppressions of Thioredoxin interacting protein and glycolysis has been published and patented as intellectual property, providing fundamental data that will lead to future drug discovery. could be accumulated.

研究分野：Cancer biology

キーワード：希少糖 D-allose 腎細胞癌

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

根治切除不能腎細胞癌は、分子標的薬に加え免疫チェックポイント阻害剤が導入され、手術や放射線療法を組み合わせた Multi-Modal Therapy が積極的に行われる現在においても、未だ満足できる治療アウトカムに至っていない。一方、希少糖は「自然界に存在量が少ない単糖とその誘導体」と定義され、その様々な生理活性が明らかとなりつつあるなかで、医療分野への展開に期待が集まっていた。

2. 研究の目的

「腎細胞癌細胞の高い糖代謝能」に着目し開始された本研究課題の予備実験は「希少糖 D-allose の腎細胞癌細胞への取り込みを世界で初めて証明すると共に、in-vitro study を介して腎細胞癌細胞に対する抗腫瘍効果、そして in-vivo の pre-clinical model を用いて D-allose の腹腔内投与を介した腎細胞癌組織に対する増大抑制効果を明らかとし、腎細胞癌領域への臨床応用の可能性」を示した。そのうえで本研究課題は、「D-allose の腎細胞癌に対する抗腫瘍メカニズムを、遺伝子発現プロファイル解析結果を基に解明すること」を目指し、得られる研究成果を腎細胞癌に対する D-allose を用いた新規治療戦略の構築に必要な基盤のデータにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 「希少糖 D-allose の 経口投与方法」の検討

1) ヒト腎細胞癌細胞株 (Caki-1、ACHN) を用いて作成した Xenograft mice に対し、「経口投与した D-allose が Caki-1 と ACHN 由来の腫瘍組織にデリバリーされるか否か」を High Performance Liquid Chromatography にて評価した。

2) ヒト腎細胞癌細胞株 (Caki-1) を用いて作成した Xenograft mice に対し、「経口投与した D-allose が Caki-1 由来の腫瘍組織の腫瘍増大を抑制するか否か」を経時的に評価した。

3) ヒト腎細胞癌細胞株 (Caki-1) を用いて作成した Xenograft mice に対し、「経口投与した D-allose がマウス体重、肝臓や腎臓の組織に影響を及ぼすか否か」を経時的な体重変化、および治療前後の肝腎組織の HE 染色にて評価した。

2) 希少糖 D-allose の抗腫瘍メカニズムの探索

4) ヒト腎細胞癌細胞株 Caki-1 と ACHN を用いて、D-allose との共培養の有無で 2 群に分け、Agilent technologies 社の SurePrint G3 Human Gene Expression 8x60K にて遺伝子発現プロファイル解析を行い、D-allose 暴露に起因する変動遺伝子を抽出した。

5) 変動遺伝子のうち、Pathway analysis を基に希少糖 D-allose の抗腫瘍メカニズムに関連する可能性のある遺伝子を Western blotting 等で評価した。

4. 研究成果

1) 臨床導入の可能性を高める「希少糖 D-allose の 経口投与方法」の確立

(Fig.1) 癌細胞の分裂抑制と腫瘍組織の壊死増大 (病理医診断) を介して腫瘍体積の増大を抑制し (Fig.2: $p < 0.05$, vs Control & Base) かつマウスの体重 (Fig.3: Not significant, vs Control) および腎・肝臓組織への影響は無かった (病理医診断)

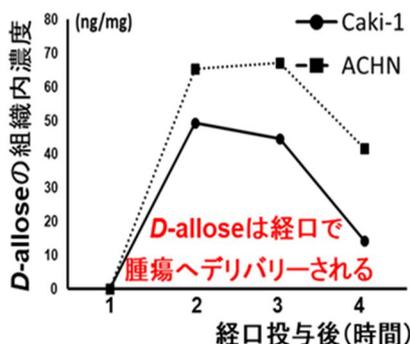


Fig.1: D-allose の組織濃度 (HPLC 法)

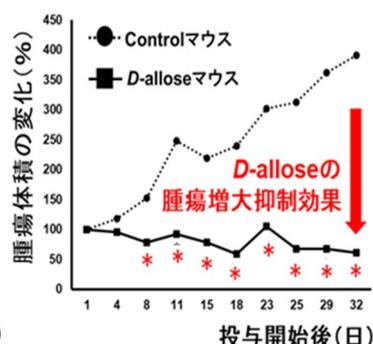


Fig.2: 腫瘍体積の経時変化

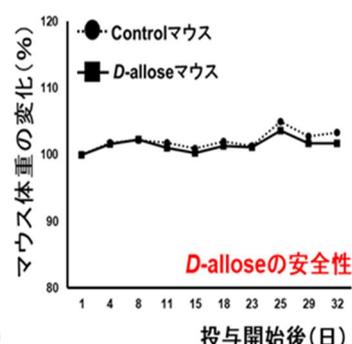
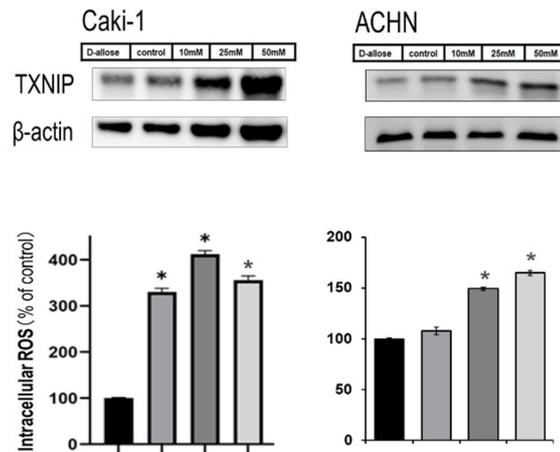


Fig.3: マウス体重の経時変化

2) 希少糖 D-allose の抗腫瘍メカニズム探索

ヒト腎細胞癌細胞株 Caki-1 と ACHN を用いて、D-allose との共培養の有無で2群に分け、Agilent technologies社のSurePrint G3 Human Gene Expression8x60Kにて遺伝子発現プロファイル解析を行い、D-allose暴露に起因する変動遺伝子を抽出。2種類の細胞株に共通して変動する遺伝子群の

Pathway analysisを基に、Reactive oxygen species (ROS)を誘導する Thioredoxin interacting protein (TXNIP)を選択。その結果、右図のごとく、D-alloseの共培養濃度依存性にTXNIPの蛋白発現量は増加することをWestern blottingにて証明すると共に、ROSの誘導効果もDCF-CAを用いたFACSにて確認した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tohi Yoichiro, Taoka Rikiya, Zhang Xia, Matsuoka Yuki, Yoshihara Akihideo, Ibuki Emi, Haba Reiji, Akimitsu Kazuya, Izumori Ken, Kakehi Yoshiyuki, Sugimoto Mikio	4. 巻 23
2. 論文標題 Antitumor Effects of Orally Administered Rare Sugar D-Allose in Bladder Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6771 ~ 6771
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23126771	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Rikiya Taoka
2. 発表標題 Growth Inhibitory Effects of Rare Sugar D-Allose on Renal Cell Carcinoma
3. 学会等名 Rare Sugar Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rikiya Taoka
2. 発表標題 Antitumor Effects of Orally Administered Rare Sugar D-Allose in Bladder Cancer
3. 学会等名 Rare Sugar Congress（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rikiya Taoka
2. 発表標題 Growth Inhibitory Effects of Rare Sugar D-Allose on Renal Cell Carcinoma
3. 学会等名 Rare Sugar Congress（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 D - アロースの癌細胞に取り込まれる性質を利用する薬物輸送担体、薬物輸送方法および腎細胞癌治療のための組成物	発明者 国立大学法人 香川大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/002292	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 D - アロースを有効成分として含む、腎細胞癌を治療又は予防するための組成物、及びそれを用いた癌を治療又は予防する方法	発明者 国立大学法人 香川大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-051807	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	杉元 幹史 (SUGIMOTO MIKIO) (10243768)	香川大学・医学部・教授 (16201)	
研究分担者	筧 善行 (KAKEHI YOSHIYUKI) (20214273)	香川大学・大学本部・学長 (16201)	
研究分担者	張 霞 (CHO KA) (30524061)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	松岡 祐貴 (MATSUOKA YUKI) (40552807)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	

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