

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16511

研究課題名（和文）肺がん治療耐性に対する鉄代謝異常に着目した新規治療法への挑戦

研究課題名（英文）Novel therapeutic approach focused on iron metabolism abnormalities to overcome drug resistance in lung cancer

研究代表者

鳥越 英次郎（Torigoe, Hidejiro）

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：20895023

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）：非小細胞肺がん細胞において、鉄過剰状態ががん悪性形質（細胞遊走能）を促進すること、分子標的治療薬の治療抵抗性の獲得を誘導することを明らかにした。また鉄キレート剤による細胞遊走抑制効果および治療抵抗性の軽減を確認した。さらに、鉄過剰状態が治療抵抗性をもたらす機序として、細胞内のROS産生抑制の結果、治療によるアポトーシスが抑制されることを明らかにした。鉄キレート剤（デフェラシロクス）は耐性株におけるROS抑制を解除し、薬剤感受性を改善することをin vitroおよびin vivoモデルを用いて示した。本研究で得られた知見は、鉄キレートが新規治療薬として有用である可能性を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の新薬開発の成功により、肺がん治療の在り方は劇的に変化している。その一方で、それらの治療薬に対するがん細胞の耐性獲得は未だ解決されておらず重要な問題である。今後の肺がん治療成績の向上には、これらの耐性の克服や、異なる機序で抗腫瘍効果を発揮する新規治療戦略を開発する必要がある。本研究では、新規治療標的として、治療抵抗性肺がんにおいて認められる鉄代謝異常に着目し、鉄キレート剤ががんの転移や治療抵抗性を改善することを明らかにした。本研究で得られた成果は、今後のがん鉄代謝異常を標的とする治療戦略を確立させる上で大変重要な位置づけとなりうる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have demonstrated that an excess iron state in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells promotes malignant features (cell migration capability) and drug resistance to molecular targeted therapy (EGFR-TKI). Monotherapy of iron chelator suppresses cell migration and decreases drug resistance, and shows synergetic effect with EGFR-TKI. Moreover, we elucidated that the mechanism by which excess iron state leads to drug resistance is through the suppression of intracellular ROS production, which in turn inhibits apoptosis induced by treatment. Iron chelators (deferasirox) reverse the suppression of ROS in resistant strains and improve drug sensitivity both in vitro and in vivo models. These findings suggest that iron chelators have the potential to be useful as new therapeutic agents.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 鉄代謝異常 薬物耐性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非小細胞肺癌に対する薬物治療として、従来の殺細胞性治療薬や分子標的治療薬に加え、近年の免疫チェックポイント阻害薬の開発により、肺癌治療の在り方は劇的に変化している。その一方で、治療に対する獲得耐性は未だ解決されておらず重要な問題である。今後の肺癌治療成績の向上には、これらの耐性の克服や、異なる機序で抗腫瘍効果を発揮する新規治療戦略を開発する必要がある。

鉄は生物学的機能を支える蛋白質や酵素の必須成分であるが、過剰な鉄の蓄積は、脂質、タンパク質、および DNA への損傷を起こす酸化ストレスを増やすことにより、発がん性物質として機能し、悪性腫瘍の発症リスクであることが知られている。また悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べ、鉄代謝に関連する蛋白質の発現が高く、活性化していることから、その悪性腫瘍における発がん・増殖・転移への関与が近年注目されている。

2. 研究の目的

本研究は、がん細胞における鉄代謝異常ががんの悪性化に及ぼす影響を明確にし、非小細胞肺癌、特に種々の機序により既存薬物治療に抵抗性を獲得した治療耐性肺癌に対する鉄代謝異常を標的とした新規治療戦略の開発を目的とした。

3. 研究の方法

鉄ががん細胞株の悪性形質に及ぼす影響の検討

複数の非小細胞肺癌細胞株、樹立した薬剤耐性株を用いて、細胞内の鉄蓄積量の検証を行う。また鉄剤投与による細胞増殖能、遊走能、浸潤能、薬剤感受性といった種々の表現型の変化の評価を行い、がんにおける鉄代謝異常が治療標的となり得るか検証した。

非小細胞肺癌薬剤耐性株に対する鉄キレート剤の抗腫瘍効果の検討

複数の薬剤耐性非小細胞肺癌細胞株を用いて、鉄キレート剤(デフェラシロクス)の増殖抑制効果、遊走・浸潤阻害効果、薬剤耐性阻害効果などを *in vitro* およびマウス皮下腫瘍モデルを用いた *in vivo* で検討した。

4. 研究成果

鉄ががん細胞株の悪性形質に及ぼす影響の検討

肺癌細胞は正常細胞(気管支上皮細胞, HBEC)に比し細胞内鉄イオン濃度が高く、また EGFR チロシンキナーゼ阻害剤, オシメルチニブに対する耐性株(ORH)は親株よりもさらに高濃度であることを明らかにした(図1A,B)。さらにこれら肺癌細胞では、鉄剤投与により細胞遊走能は上昇し(図2A,B)オシメルチニブに対する感受性の著明な低下(図2C)を認めることを確認した。耐性株における鉄代謝異常ががん進展および治療抵抗性獲得の一因となることを示した。

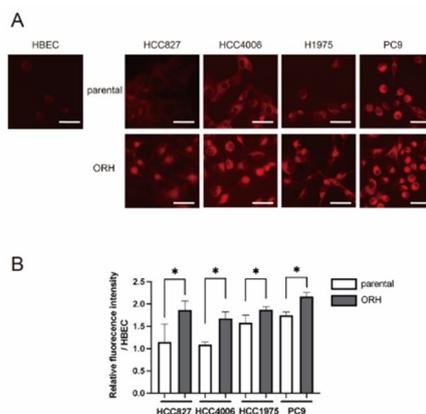


図1. 肺癌細胞株、薬剤耐性株における細胞内の鉄蓄積量

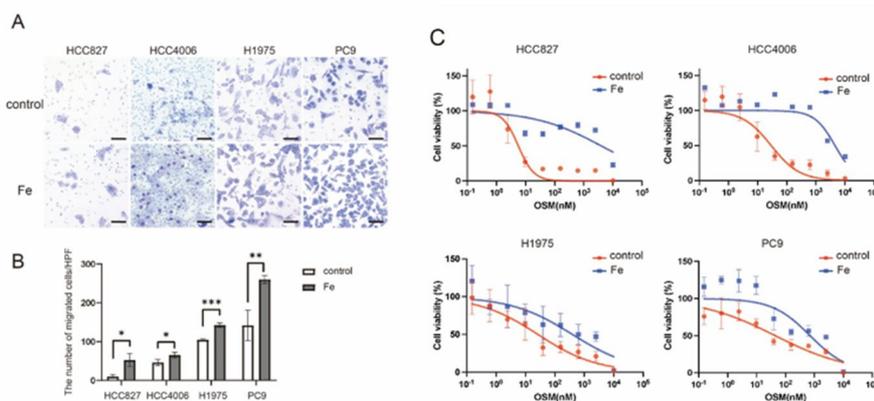


図2. 鉄が肺癌細胞の悪性形質(細胞遊走能、薬剤感受性の低下)に及ぼす影響

非小細胞肺癌薬剤耐性株に対する鉄キレート剤の抗腫瘍効果の検討

鉄キレート剤(デフェラシロクス)の薬剤耐性非小細胞肺癌細胞株に対する治療効果について検討した。デフェラシロクスは薬剤耐性株の細胞内鉄イオンは完全に除去(図3A)、単剤でも増殖抑制作用を呈し(図3B)、またがん細胞の細胞遊走能を抑制することを明らかにした(図3C,D)。

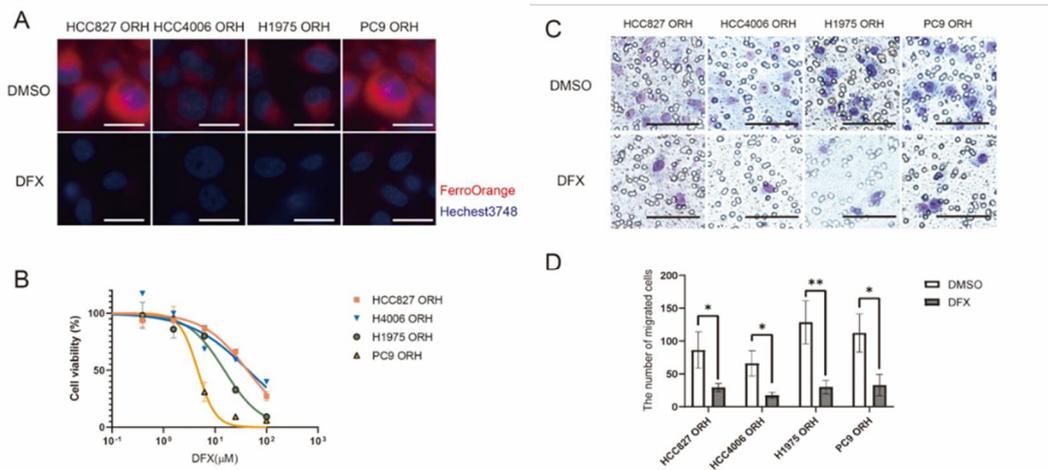


図3. 鉄キレート剤の肺癌細胞に対する増殖抑制および細胞遊走抑制作用

次に鉄過剰状態が治療抵抗性をもたらす機序について検討した。EGFR 変異肺癌細胞は、オシメルチニブ治療により細胞内 ROS 産生が誘導され、その結果としてアポトーシスに陥る。しかし鉄過剰状態では ROS 産生は抑制されていることが判明し、治療耐性の一因と考えられた(図4A,B)。ROS 産生とオシメルチニブ感受性の更なる検討を行った。デフェラシロクスは単剤でも耐性株に対し ROS 産生を誘導し(図4C,D)、オシメルチニブとの間に相乗的に抗腫瘍効果を増強した(図4E)。さらに抗酸化作用を有する N-アセチルシステイン(NAC)を追加すると ROS 産生を抑制することで、デフェラシロクスによる耐性解除する効果が減弱することを確認した(図4F,G)。さらに、耐性株を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて、鉄キレート剤を併用することによりオシメルチニブに対する感受性が改善した。

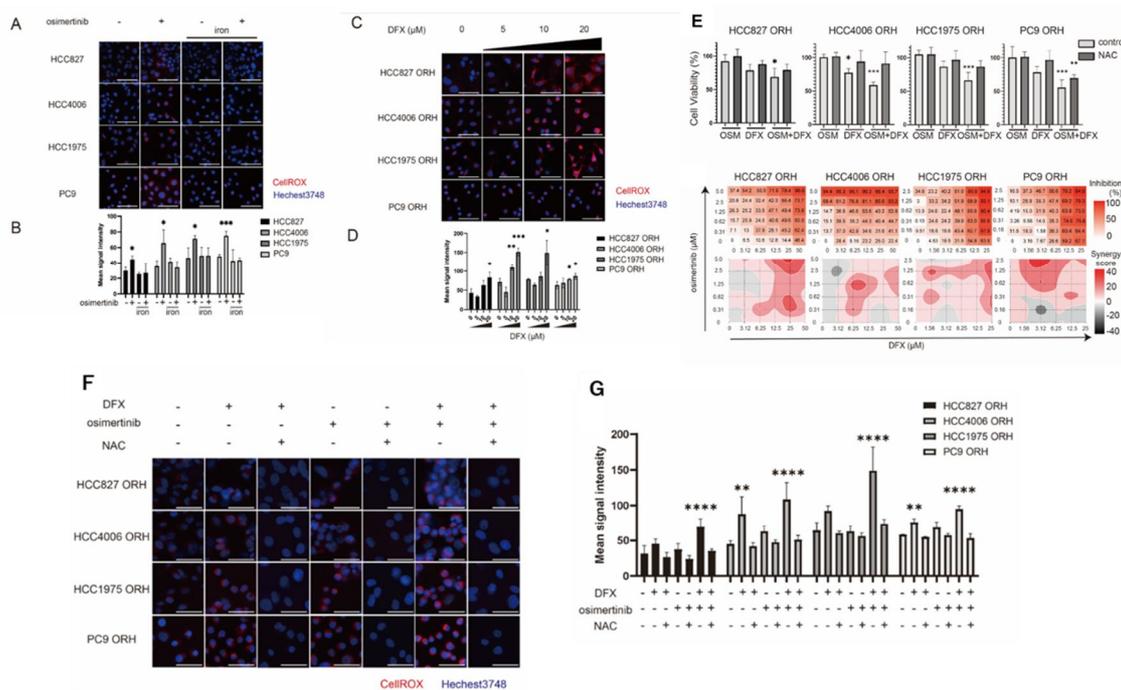


図4. 鉄キレート剤のROS産生誘導

最後に、これまで *in vitro* で得られた知見を、耐性株を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて検証した。鉄キレート剤を併用することによりオシメルチニブに対する感受性が改善し、毒性も認めなかった (図 5)。

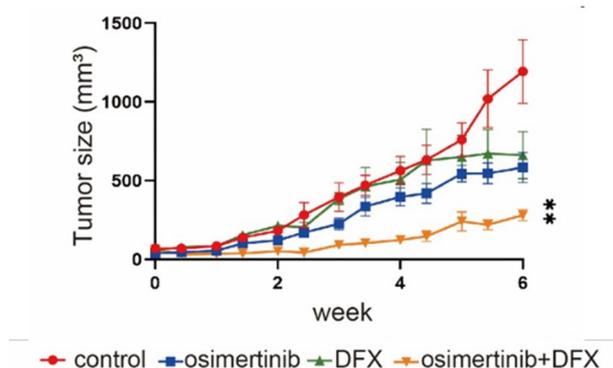


図 5. マウス皮下腫瘍モデルを用いた検証実験

以上の結果より、非小細胞肺癌細胞において、鉄過剰状態ががん悪性形質 (細胞遊走能) を促進すること、分子標的治療薬の治療抵抗性の獲得を誘導することを明らかにした。また鉄キレート剤による細胞遊走抑制効果および治療抵抗性の軽減を確認した。また、鉄過剰状態が治療抵抗性をもたらす機序として、細胞内の ROS 産生抑制の結果、治療によるアポトーシスが抑制されることを明らかにした。さらに鉄キレート剤 (デフェラシロクス) は耐性株における ROS 抑制を解除し、薬剤感受性を改善することを *in vitro* および *in vivo* モデルを用いて示した。本研究で得られた知見は、鉄キレートが新規治療薬として有用である可能性を示唆するものである。

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