

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) がん幹細胞の代謝ストレス耐性機構を標的とした治療法の開発  
(英語) Targeted therapy for metabolic-resistant in cancer stem cell
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学 医学部 機能制御学講座腫瘍生化学分野  
講師 齋藤 祐介
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Tumor and Cellular Biochemistry, Faculty of Medicine,  
University of Miyazaki Assistant Professor, Yusuke Saito
- 実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 代謝阻害剤による抗腫瘍効果とがんの代謝解析  
開発課題名： (英語) Analysis of the anti-tumor effect of new metabolism inhibitor
- 研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学 医学部 機能制御学講座 腫瘍生化学分野  
講師 齋藤祐介
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Tumor and Cellular Biochemistry, Faculty of Medicine,  
University of Miyazaki Assistant Professor, Yusuke Saito
- 分担研究 (日本語) AMPK 阻害剤の阻害活性評価  
開発課題名： (英語) Inhibitory activity evaluation of new metabolism inhibitor
- 研究開発分担者 (日本語) 大学共同利用機関法人自然科学研究機構  
生理学研究所 生体機能調節研究領域  
生殖・内分泌系発達機構研究部門  
教授 箕越 靖彦
- 所属 役職 氏名： (英語) National Institute for Physiological Sciences,  
Department of Developmental Physiology, Division of  
Endocrinology and Metabolism, Professor, Yasuhiko Minokoshi

分担研究 (日本語) 代謝阻害剤と AMPK との複合体の結晶構造解析  
開発課題名 : (英 語) Crystal structure analysis of the complex of AMPK with a metabolism inhibitor

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所横山構造生物学研究室  
上席研究員 横山 茂之  
所属 役職 氏名 : (英 語) RIKEN Structural Biology Laboratory, Distinguished Senior Scientist, Shigeyuki Yokoyama

分担研究 (日本語) 代謝阻害剤の合成  
開発課題名 : (英 語) Synthesis of new metabolism inhibitor

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院創薬科学研究科創薬有機化学講座  
准教授 横島 聡  
所属 役職 氏名 : (英 語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, Associate Professor, Satoshi Yokoshima

分担研究 (日本語) マウスモデルの構築と解析結果の統合と管理  
開発課題名 : (英 語) Synthetic analysis of *in vitro* and mouse leukemia model data

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学医学部 機能制御学講座 腫瘍生化学分野  
教授 森下 和広  
所属 役職 氏名 : (英 語) Division of Tumor and Cellular Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Professor, Kazuhiro Morishita

分担研究 (日本語) 患者検体の収集と分離、病理検体の作製  
開発課題名 : (英 語) Collection of human AML samples

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野  
准教授 盛武 浩  
所属 役職 氏名 : (英 語) Division of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Associate Professor, Hiroshi Moritake

## II. 成果の概要（総括研究報告）

(和文)

箕越 靖彦教授（大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所 生体機能調節研究領域 生殖・内分泌系発達機構研究部門）、横山 茂之 上席研究員（国立研究開発法人理化学研究所横山構造生物学研究室）、横島 聡准教授（国立大学法人名古屋大学創薬有機化学講座天然物化学分野）のグループとともに、抗腫瘍効果を有する新規のキナーゼ阻害化合物の開発と合成を行った。このキナーゼ阻害化合物は、急性白血病細胞株に対し高い増殖抑制効果を示した。白血病細胞株の中でも MLL 再構成を伴う白血病において極めて低い薬剤濃度下においても解糖系と酸化的リン酸化のエネルギー産生を著しく阻害した。解糖系と酸化的リン酸化エネルギー代謝を阻害された白血病細胞は、グルコースの取り込みが低下し、活性酸素種の蓄積とアポトーシスの誘導により死滅した。さらに、MLL 再構築を有するマウス白血病モデルを用いて各白血病細胞分画における新規のキナーゼ阻害化合物の効果を検討したところ、分化した白血病分画と比較して白血病幹細胞分画でより高い代謝抑制効果と抗白血病効果を示した。

(英文)

The project team includes Professor Yasuhiko Minokoshi (National Institute for Physiological Sciences, Department of Developmental Physiology, Division of Endocrinology and Metabolism) Distinguished Senior Scientist Shigeyuki Yokoyama (RIKEN Structural Biology Laboratory) and Associate Professor Satoshi Yokoshima (Department of Basic Medicinal Sciences, Nagoya University). The team are developing and synthesizing a new kinase inhibitor against cancer metabolism. This inhibitor blocks growth of acute leukemia cells lines. We have also developed a new metabolic inhibition assay using Flux analyzer. The new inhibitor markedly suppresses glycolysis and oxidative phosphorylation in MLL-rearranged leukemia at low concentrations. After inhibition of energy metabolism, AML cells had decreased glucose uptake, elevated reactive oxygen species, and increased apoptosis. Next, we demonstrated that the inhibitor is more effective against leukemic stem cells compared to differentiated leukemia fractions. These results suggest that the new kinase inhibitor may be a potential therapeutic agent targeting metabolism in leukemic stem cells.

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）  
なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし
- (4) 特許出願  
なし