

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) 酸化ストレス抵抗性を促進するアミノ酸輸送および代謝経路を標的としたがん幹細胞制御治療法の開発
(英語) Development of anticancer drug targeting the amino acid transport and metabolism promoting oxidative stress resistance in cancer stem cells
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所
遺伝子制御部門 専任講師 永野 修
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Gene regulation, Institute of Advanced Medical Research,
Keio University School of Medicine. Lecturer, Osamu Nagano
- 実施期間： 平成 28 年 5 月 25 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 酸化ストレス抵抗性を促進するアミノ酸輸送および代謝経路を標的としたがん幹細胞制御治療法の開発
- 開発課題名： (英語) Development of anticancer drug targeting the amino acid transport and metabolism promoting oxidative stress resistance in cancer stem cells
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所
遺伝子制御部門 専任講師 永野 修
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Gene regulation, Institute of Advanced Medical Research,
Keio University School of Medicine. Lecturer, Osamu Nagano

II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

本年度は以下の項目について検討を行った。

○xCT 阻害剤の開発

xCT 阻害剤候補化合物（Compound X）について、がん細胞の細胞内グルタチオン量およびグルタミン酸排出能の変化について調査を行うことで xCT 阻害効果を検討した。その結果、Compound X と既存の xCT 阻害剤であるスルファサラジンの活性を比較したところ 80 倍近く xCT 阻害活性が高いことが明らかとなった。さらに、Compound X とスルファサラジンの CD44v 陽性がん細胞増殖における増殖抑制効果について IC₅₀ を測定し比較すると Compound X はスルファサラジンよりも 100 倍近く活性が高いことが分かった。そこで、Compound X の活性部位を同定するために必要な構造類似体の収集を行い、xCT 阻害活性に必要な化合物の構造について検討を開始した。

○グルタミン代謝標的薬剤探索

xCT 依存性にかかわる細胞内代謝に関するバイオマーカーを探索するため、未分化状態と分化状態を実験的に作出可能な口腔扁平上皮癌 HSC-2 細胞を用いて遺伝子発現解析を行い、代謝関連遺伝子の発現プロファイルを検討した。その結果、グルタミン輸送体である SLC1A5, SLC6A15、SLC38A5 の mRNA 発現が未分化状態で高いことが明らかとなった。さらに、ヒトの扁平上皮癌のデータベースを用いた解析を行い、特に SLC1A5 の発現が、CD44v 陽性がん幹細胞において高く、患者の予後とも相関することが分かった。そこで、SLC1A5 を高発現のがん細胞を用いてグルタミン代謝標的薬剤を探索するためのスクリーニング系の構築を行った。さらに、xCT 阻害剤増感剤探索のためのスクリーニング系についても構築した。

（英文）

The following items were examined this fiscal year.

○ Development of new xCT inhibitor

We investigated the effect of Compound X, an xCT inhibitor candidate, on the intracellular glutathione (GSH) content and the ability of glutamate release in cancer cells and evaluated its xCT inhibitory activity. As a result, Compound X was found to possess almost 80 fold higher xCT inhibitory activity compared to sulfasalazine, an existing drug with xCT inhibitory action. Furthermore, we investigated IC₅₀ values of each compounds in CD44v-expressing cancer cell and found that Compound X possesses 100 fold higher anti-proliferative effect compared with sulfasalazine. Therefore, we next collected structural analogs for identifying the active site of Compound X and started studying the structure of the compound required for xCT inhibitory activity.

○ Discovery of the glutamine metabolism targeting drugs

To identify biomarkers which reflect the intracellular metabolism associated with the xCT dependency in cancer cells, we employed oral squamous cell carcinoma HSC-2 cells which can give rise to undifferentiated cells and differentiated cells in vitro culture. And then, we subjected these cells to microarray analysis to obtain the metabolism-related gene expression profiles. As a result, mRNA expression of glutamine transporters including SLC1A5, SLC6A15 and SLC38A5 were found to be high in undifferentiated HSC-2 cells compared with differentiated HSC-2 cells.

Furthermore, we examined the gene expression of these glutamine transporters using public data base and found that SLC1A5 is highly expressed in CD44v-expressing cancer stem-like cells and is associated with poor patient prognosis. Thus, we established the drug screening system for identifying glutamine metabolism-targeted compound by using cancer cells which highly express SLC1A5. Furthermore, we established the drug screening system for identifying the compound which is able to sensitize cancer cells to xCT-targeted therapy.

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 1 件)

1. Tsuchihashi K, Okazaki S, Ohmura M, Ishikawa M, Sampetean O, Onishi N, Wakimoto H, Yoshikawa M, Seishima R, Iwasaki Y, Morikawa T, Abe S, Takao A, Shimizu M, Masuko T, Nagane M, Furnari FB, Akiyama T, Suematsu M, Baba E, Akashi K, Saya H, Nagano O. The EGF Receptor Promotes the Malignant Potential of Glioma by Regulating Amino Acid Transport System xc(-).Cancer Res. 2016, 76, 2954-63.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Cancer therapy targeted to CD44v-xCT-mediated antioxidant system, 口頭, 永野修, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術総会, 2016/7/29, 国内.
2. Cancer treatment strategy targeting antioxidant system potentiated by CD44v-xCT in stem-like cancer cells, 口頭, 永野修, ALBERTA-JAPAN AGENCY FOR MEDICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT (AMED) WORKSHOP FOR MEDICAL INNOVATION, 2017/2/24, 国外

(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