

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17956

研究課題名(和文)既存薬剤Pentamidineによる新規抗グリオーマ幹細胞療法の基礎基盤構築

研究課題名(英文)Basic analysis of anti-glioma effect of pentamidine; drug repositioning

研究代表者

玉井 翔 (Tamai, Sho)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：70792597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：膠芽腫(こうがしゅ)は未だに予後不良の原発性悪性脳腫瘍である。特に膠芽腫においてグリオーマ幹細胞と呼ばれる細胞が一部存在し、放射線や化学療法に抵抗性を持つことが問題となっている。今回我々は既存の薬剤を応用することで、膠芽腫、特にグリオーマ幹細胞に対する新規治療薬を見出す研究を行った。約1300種類の既存薬剤から、グリオーマ幹細胞に対して抗腫瘍効果を示した抗真菌薬ペンタミジンの膠芽腫に対する基礎研究を行った。ペンタミジンが増殖抑制、細胞周期の停止およびアポトーシスの誘導効果を占めずことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は未だ克服し得ない原発性悪性脳腫瘍である膠芽腫(こうがしゅ)に対する新規治療法を、既存薬剤から応用し臨床応用することを最終目標としている。新規に薬剤を創薬するよりもコスト、時間の削減が得られる点、また投与の安全性が既に得られている点が利点としてあげられる。膠芽腫におけるがん幹細胞とされるグリオーマ幹細胞に着目した本研究は膠芽腫のみならず他のがん種における治療方法の確立に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Glioblastoma remains a primary malignant brain tumor with a poor prognosis. In glioblastoma, some cancer cells called glioma stem cells are contribute to resistant to radiation and chemotherapy. In this study, we analyzed to identify new therapeutic agents for glioblastoma, focusing on glioma stem cells, by application of drug repositioning Through the screening for 1,300 existing drugs using glioma stem cells, finally we identified pentamidine, anti-protozoal drug as promising anti-glioma agent. Pentamidine was found to inhibit proliferation, arrest cell cycle, and induce apoptosis.

研究分野：脳神経外科

キーワード：膠芽腫 ドラックリポジショニング グリオーマ幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膠芽腫 glioblastoma は高い再発性・強い浸潤性を有する未だ予後不良な原発性悪性脳腫瘍である。特に腫瘍内に存在し放射線化学療法に抵抗性を示すがん幹細胞であるグリオーマ幹細胞に対する定まった治療法は存在しない。今日、悪性腫瘍など難病治療に向けた新規創薬は多く行われているが、実臨床で最終的に使用可能になるものはわずか 0.004% であり、その間に 10 年以上の研究機関および数百億～数千億円の莫大な経済的コストを要するとされ、日本経済圧迫の一要因となるなど問題点も多い。

2. 研究の目的

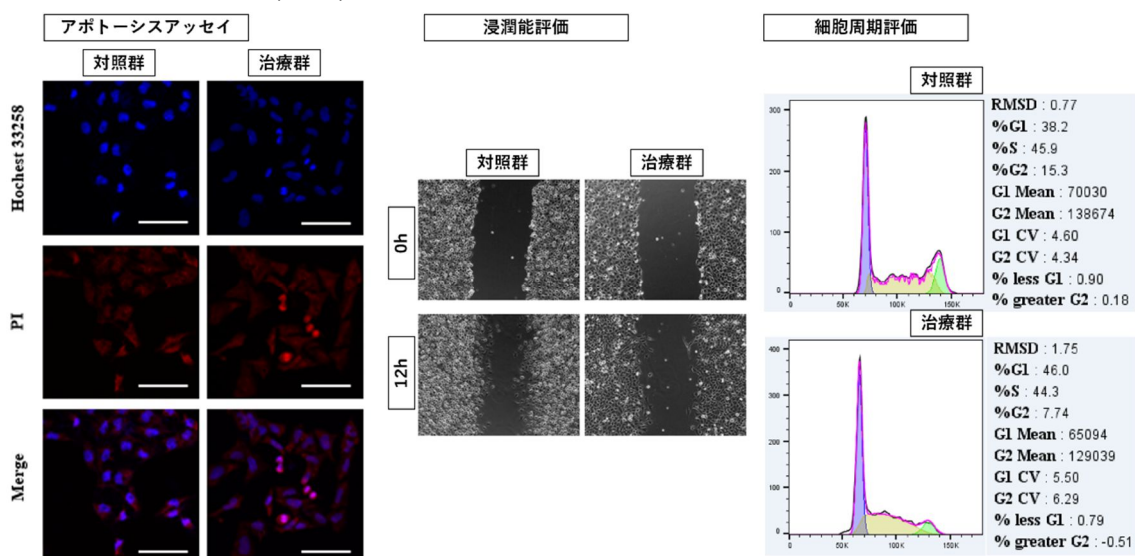
本研究は事前に行ったドラックリポジショニングにより、膠芽腫内に存在するがん幹細胞であるグリオーマ幹細胞に対する治療薬として見出したペンタミジンの基礎基盤構築を目的としている。ドラックリポジショニングは既存の薬剤から新規薬効を見出し、その適応拡大を目指す手法であり、既存の薬剤の利用は創薬開発に要する金銭的コスト、時間の削減が行え、臨床利用における安全性が確立されている点が利点としてあげられる。つまり、臨床応用までに短時間で支障をきたす可能性が低い手法である。研究の中で薬剤の新規薬効を示す分子構造の解明に至る経過で、類似構造物へ再注目する契機を得たり、新規分子構造に根差したより低コストでの創薬が可能になるなど他分野にわたって幅広く副次的に貢献しうる点が本研究の利点である。また、本研究はグリオーマ幹細胞に対する抗腫瘍効果に着目している。がん幹細胞であるグリオーマ幹細胞の研究は他種のがん幹細胞の解明、ひいてはがん治療そのものへ貢献しうる。

3. 研究の方法

当研究室で脳腫瘍検体から確立したグリオーマ幹細胞 2 種類 (KGS01、KGS07)、その分化細胞 (Differentiated KGS01、KGS07) および広く実験に汎用されているグリオーマ細胞株 (A172、T98) を用いた。In vitro の研究では細胞の増殖能力評価目的に増殖アッセイ、幹細胞性評価目的にスフェアアッセイ、細胞浸潤能の評価目的にスクラッチアッセイ、細胞周期変化の評価目的にフローサイトメトリー法、細胞死の評価目的にアポトーシスアッセイおよび細胞内のシグナル変化評価目的に western blotting を行った。In vivo の研究では、前述のグリオーマ幹細胞を用いたマウス脳内膠芽腫移植モデルを作成し腫瘍径などの評価を合わせておこなった。

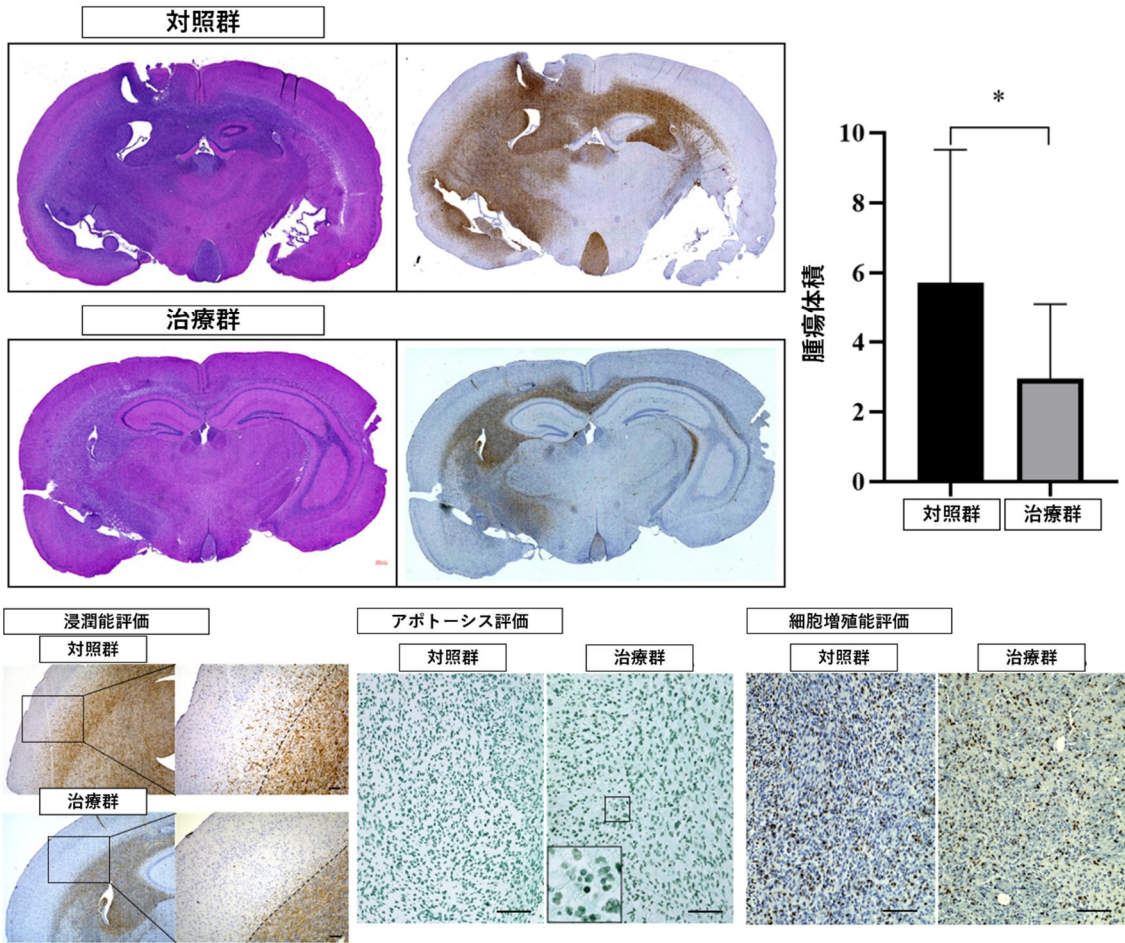
4. 研究成果

増殖アッセイでは KGS01、KGS07 とともにペンタミジン暴露によって増殖抑制を認めた。スフェアアッセイではスフェアの数および大きさの低下をペンタミジン濃度依存性に認めた。ペンタミジン処理により、アポトーシス細胞の増加、細胞浸潤能の低下および細胞周期の評価での G1 期での停止所見を認めた(下図)。



マウス脳内膠芽腫移植モデルを用いた研究では、ペンタミジン投与マウス群での脳内腫瘍の優位な縮小を認めた。

また、浸潤能の低下、アポトーシス細胞の増加および細胞増殖能の指標である Ki-67 index の低下を認めた(下図)。



以上の研究成果は現在論文執筆中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 玉井翔、淑瑠へムラサビット、サビエルジャンジャバル、張光濤、張家康、王一、田中慎吾、木下雅史、平尾敦、中田光俊
2. 発表標題 既存薬剤pentamidineの膠芽腫治療への応用
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020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
---------	---------