

PRESS RELEASE (2022/10/14)

糖飢餓状態の悪性脳腫瘍 ミトコンドリア翻訳阻害薬が有効 ～世界初、新しいアプローチによる脳腫瘍治療開発に期待～

ポイント

- ① 悪性脳腫瘍は平均余命がわずか2年以内と極めて悪性度の高い疾患であり、有効性が保証された根本的治療方法は確立していません。
- ② 本研究では生体状況を模した糖飢餓状態(※1)において腫瘍細胞がミトコンドリアに依存し、ミトコンドリア翻訳阻害薬(※2)が著効するということが、およびそのメカニズムを世界で初めて明らかにしました。
- ③ 今後本治療単独もしくは既存の脳腫瘍治療薬による新しい脳腫瘍治療法の開発につながることを期待されます。

概要

悪性脳腫瘍の平均余命はわずか2年以内と極めて予後が悪く有効な治療がありません。現在テモゾロミドという薬剤が広く使用されていますが、余命をわずか数ヶ月延ばす効果があるのみで根本的な治療方法は開発されていません。

本研究では、腫瘍の生体環境と考えられる糖飢餓状態において、腫瘍細胞はエネルギー産生をミトコンドリアに強く依存することを発見し、ミトコンドリアを標的とした治療およびそのメカニズムを解明しました。

九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科学分野の内海健 教授（責任著者）、八木美佳子 助教、同院臨床検査医学分野の康東天 名誉教授、博士課程3年の三木健嗣（筆頭著者）、同院脳神経外科の吉本幸司 教授らの研究チームは、糖飢餓状態の腫瘍細胞ではミトコンドリア関連蛋白および酸化リン酸化(※3)の活性が上昇し、ミトコンドリアに強く依存することを明らかにしました。そしてミトコンドリア翻訳阻害薬（クロラムフェニコールなど）を用いてミトコンドリア機能を阻害すると強力な抗腫瘍効果を示すことが分かりました。今回使用したクロラムフェニコールは細菌を標的とした抗生剤であること、既に他疾患で生体でも使用されている薬剤であるため、新規薬剤と比較して生体への応用が迅速であることが予想されます。また、細胞死に至るメカニズムについて検討したところよく知られているアポトーシス(※4)ではなく、近年注目を浴びている鉄による細胞死‘フェロトーシス’(※5)であることを明らかにしました。

今回の研究は難治性である悪性脳腫瘍に対してミトコンドリアを標的とする新しい側面からアプローチを行いました。今後生体への有効性について検討し、本治療単独もしくは既存の脳腫瘍治療薬との併用により治療困難だった悪性脳腫瘍治療法の開発へ大きく貢献するものと考えられます。

本研究成果は、2022年10月4日に nature publishing group の発行する雑誌 Oncogenesis に掲載されました。

【研究の背景と経緯】

悪性脳腫瘍の平均余命はわずか 2 年以内と極めて予後が悪く、中でも膠芽腫(こうがしゅ)は脳腫瘍の 11%を占め、5 年生存率は約 10%と非常に悪性度が高い疾患です。これまでに多くの研究がされていますが、根本的治療となる有効な治療はありません。また、腫瘍細胞の増殖速度は著しく早く周囲の正常脳にも浸潤します。我々はこの増殖能力の一因として正常細胞が増殖することができない低血糖、低栄養など劣悪な環境でも増殖でき、代謝が変化しているのではないかと考え代謝に着目しました。中でもミトコンドリアは生体において代謝を行う主な器官の一つとして考えられています。以前はエネルギー産生の器官として知られていましたが、最近では癌を含めた様々な疾患との関連が報告されています。そのため、我々は悪性脳腫瘍の治療についてミトコンドリアが鍵になると考え研究を進めました。

【研究の内容と成果】

一般に悪性腫瘍における腫瘍の生態環境は血糖飢餓、低酸素であると言われており、脳腫瘍においても糖やアミノ酸が飢餓状態にあると報告されています。そのため生体内の環境に準じた糖飢餓状態に腫瘍細胞をおき代謝変化を解析したところ、図 1,2 のようにミトコンドリア関連蛋白の発現が増加しており、酸化リン酸化の活性が上昇していることが分かりました。

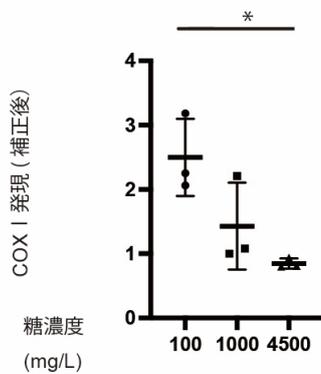


図 1 糖飢餓状態では COX1(シトクロム c オキシダーゼ 1) (※6)の発現が増加している

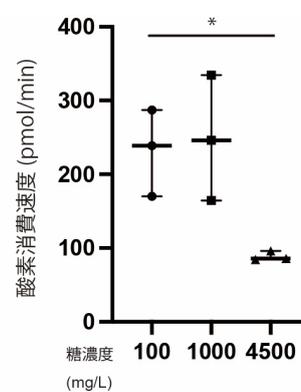


図 2 糖飢餓状態では酸化リン酸化の活性が増加している(※7)

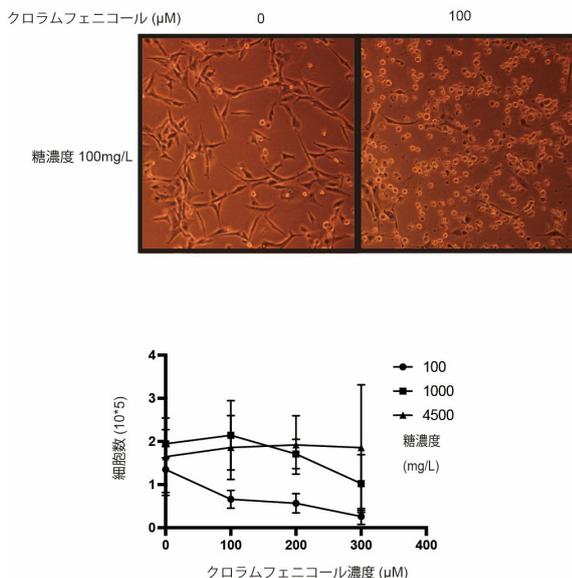


図 3 糖飢餓状態ではクロラムフェニコールが著効する

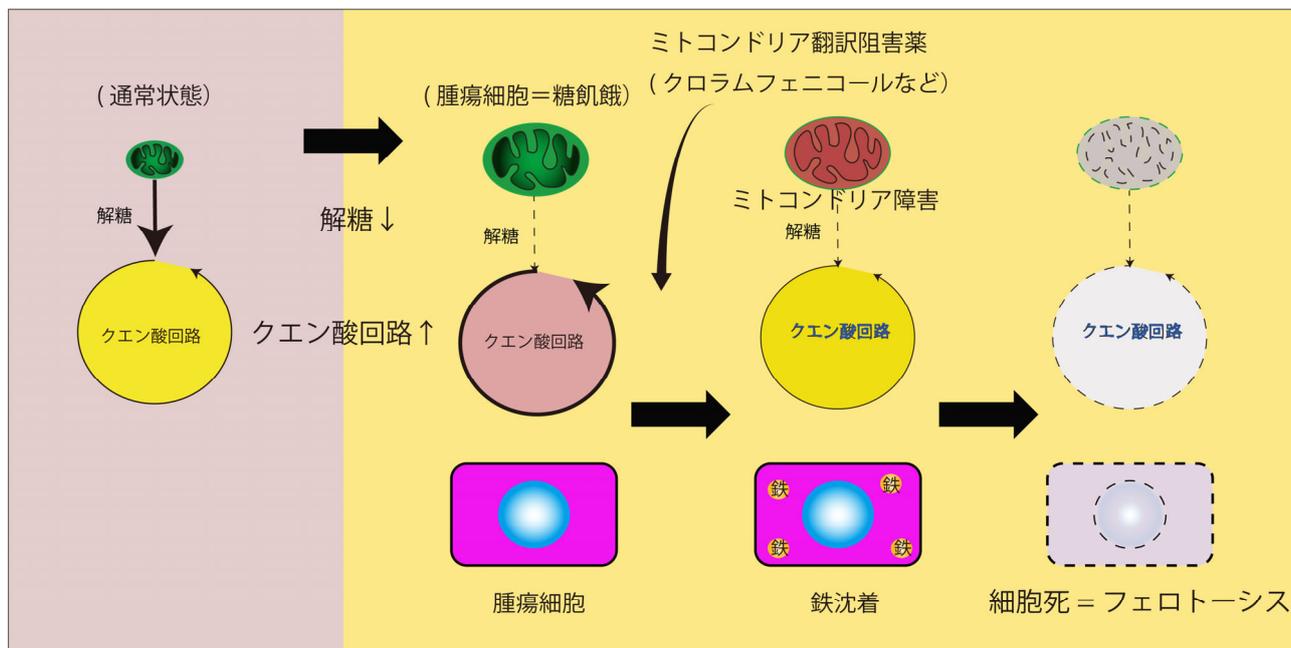
そのため糖飢餓状態で細胞の生存にはミトコンドリアが重要であると考えられ、飢餓状態においてミトコンドリア翻訳阻害薬(クロラムフェニコールやドキシサイクリン)を用いたところ図3のように糖飢餓状態では強く抗腫瘍効果を認めました。

また、なぜクロラムフェニコールを用いて細胞死が起こったのか検討したところ鉄および過酸化資質の蓄積を認めフェロトーシスによる細胞死が起こっていることを明らかにしました。

【今後の展開】

本研究で重要なところは、ミトコンドリア翻訳阻害薬として既に市販されている、クロラムフェニコールを用いて抗腫瘍効果を確認したことです。クロラムフェニコールは抗生剤であり、正常細胞には悪影響を与えず細菌のみを標的としており、脳への移行性（髄液移行性）がよいため生体への効果が期待できます。また既に使用されている薬剤のためドラッグリポジショニング(※8)が期待でき、実用化までが迅速であることが予想できます。今後生体での投与量や効果について検証し、新しい有望な治療法となることが期待できます。

【参考図】



正常細胞では通常の状態エネルギー産生を解糖系に依存していますが飢餓状態になると、ミトコンドリア（クエン酸回路）に依存するようになります。腫瘍細胞は糖飢餓状態にあるとされており、その状態ではミトコンドリアに依存していることが分かりました。そのため、エネルギー産生の要であるミトコンドリアをミトコンドリア翻訳阻害薬で阻害すると細胞死が起こります。また、そのメカニズムは鉄が蓄積することで起こるフェロトーシスです。

【用語解説】

(※1) 糖飢餓状態

糖が欠乏している状態もしくは環境のこと。

(※2) ミトコンドリア翻訳阻害薬

ミトコンドリアには独自の DNA があり、ミトコンドリア内で翻訳を行っている。このミトコンドリア内での翻訳を阻害する薬剤（クロラムフェニコールなど）のこと。

(※3) 酸化リン酸化

ミトコンドリアにおいて酸化反応を伴う電子伝達系と共役してリン酸化反応により ATP 合成を行う経路のこと。

(※4) アポトーシス

組織をよりよい状態に保つため細胞自体に組み込まれたプログラム細胞死のこと。

(※5) フェロトーシス

細胞内自由鉄を触媒として過酸化脂質の蓄積により引き起こされる細胞死のこと。

(※6) COX1(シトクロム c オキシダーゼ 1)

ミトコンドリアで見られる膜貫通タンパク質複合体の1つ。

(※7) 酸素消費速度

ミトコンドリアは酸素を多量に消費し、酸素消費速度はミトコンドリアの機能を反映する。

(※8) ドラッグリポジショニング

既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として用いること。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H00530, JP21K11678, JP22H03537) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Oncogenesis

タイトル：Mitochondrial dysfunction and impaired growth of glioblastoma cell lines caused by antimicrobial agents inducing ferroptosis under glucose starvation

著者名：Kenji Miki, Mikako Yagi, Koji Yoshimoto, Dongchon Kang, Takeshi Uchiumi

D O I : 10.1038/s41389-022-00437-z

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野 教授 内海健 (うちうみ たけし)

TEL : 092-642-5750 FAX : 092-642-5752

Mail : uchiumi.takeshi.008@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp