

2023年度 独創的研究助成費 実績報告書

2024年 3月 27日

| | | | | | | |
|---------|--|------|----------|-------|-------------|------|
| 報告者 | 学科名 | 栄養学科 | 職名 | 准教授 | 氏名 | 首藤恵泉 |
| 研究課題 | 大豆イソフラボンと多剤併用療法による新しい癌栄養療法への応用 | | | | | |
| 研究組織 | 氏名 | 所属・職 | | 専門分野 | 役割分担 | |
| | 代表 | 首藤恵泉 | 栄養学科・准教授 | 臨床栄養学 | 研究の統括及び研究全般 | |
| 研究実績の概要 | 分担者 | | | | | |
| | <p>わが国における死因の第一は男女ともに癌である。2022年の報告によると、約38万人が癌により死亡しており、その割合は死亡者全体の約3割を占める。部位別癌罹患数は、女性においては乳癌が第一位であり、再発率が高く予後も悪い。主要な治療法である抗癌剤は副作用が強く、心身共に著しくQOLを損なうことから、更なる医療の進歩が求められる。近年、癌の治療や研究は、細胞内代謝の変化（癌代謝）と免疫システムの変化（癌免疫）に加えて、自己複製能および多分化能といった特徴を併せ持ち腫瘍形成能を有することが明らかとなっていることから癌の再発の本態と考えられる治療抵抗性癌細胞（癌幹細胞）を制御することが重要とされている。本研究は、癌幹細胞に着目し、マウス乳癌細胞株を用いて大豆イソフラボンの機能性が癌の発症・進展に作用する分子基盤を明らかにし、新たな癌治療および癌栄養管理に貢献することを目的としている。近年、ドラッグリポジショニングおよびドラッグカクテル（多剤併用療法）という戦略が注目されている。前者は、ヒトにおいて臨床試験が終了し安全性と体内動態が証明され、実際に臨床現場で用いられている既存の治療薬を、別の疾患の治療薬として新しい薬理効果を見出だす研究である。後者は、作用機序およびターゲットの異なる治療薬を組み合わせることにより相加・相乗効果を狙う戦略である。当研究室において、癌幹細胞の幹細胞性（ステムネス）検定システムを確立させることができたことから、作用機序の異なる抗癌剤、癌遺伝子や既知の癌代謝経路に関与する抗癌剤以外の既知の治療薬および食品機能成分を用いて、多数の組み合わせを網羅的に解析することが可能である。これまでに、大豆イソフラボンであるゲニステインが癌幹細胞の増殖および分化能を抑制することを見出し、そのメカニズムとして癌遺伝子であるsnailが関与している可能性を見出している。本研究は、大豆イソフラボンと抗癌剤との併用による相加・相乗効果について検討することを目的とした。</p> <p>確立されている癌幹細胞の幹細胞性（ステムネス）検定システムの一つである3次元培養スフェロイド法を用いて解析を行った。これは、アガロースゲルを用いた丸底低接着表面プレートにて細胞培養することにより形成されたシングルスフェロイドが代謝勾配を形成し、中心部に癌幹細胞が配置される性質を利用し、スフェロイドの中心部の死細胞を評価することにより癌幹細胞への効果を評価することができる。細胞障害性の抗癌剤であるシクロホスファミド、ドキシソルビシン及びパクリタキセルをゲニステインと同時に添加することによる癌幹細胞への効果について検討した。全ての抗癌剤単独投与で濃度依存的なスフェア内部の死細胞の増加がみられた。さらに、コントロール及びゲニステインと比較</p> | | | | | |

※ 次ページに続く

| <p>研究実績の概要</p> | <p>して、20mMのシクロホスファミド、500nMのドキソルビシン及び100nMのパクリタキセルとゲニステインの同時添加で有意なスフェア内部の死細胞の増加が確認できた。また、スフェロイド面積においても有意な収縮が確認できた。</p> <p>本研究では、抗癌剤単独での添加とゲニステインとの同時添加において有意な癌幹細胞の抑制効果を見出すことができなかったが、相乗効果に期待できる結果を得ることができた。これは、抗癌剤の副作用による患者の負担を軽減することにより、新しい癌治療への貢献を期待できると考える。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="702 649 989 940"> <table border="1"> <caption>Foldchange of control in Doxorubicin</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Foldchange of control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>G 20µM</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>D 500nM</td> <td>~1.15</td> </tr> <tr> <td>D 500nM+G</td> <td>~1.3</td> </tr> <tr> <td>D 500nM+G 20µM</td> <td>~1.25</td> </tr> <tr> <td>D 500nM+G 20µM</td> <td>~1.35</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="1085 268 1388 582"> <table border="1"> <caption>Foldchange of control in Paclitaxel</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Foldchange of control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>G 20µM</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>P 10nM</td> <td>~1.2</td> </tr> <tr> <td>P 100nM</td> <td>~1.45</td> </tr> <tr> <td>P 100nM+G 20µM</td> <td>~1.2</td> </tr> <tr> <td>P 100nM+G 20µM</td> <td>~1.35</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="1085 627 1388 940"> <table border="1"> <caption>Foldchange of control in Cyclophosphamide</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Foldchange of control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>G 20µM</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>CP 5nM</td> <td>~1.1</td> </tr> <tr> <td>CP 20nM</td> <td>~1.25</td> </tr> <tr> <td>CP 5nM+G 20µM</td> <td>~1.15</td> </tr> <tr> <td>CP 20nM+G 20µM</td> <td>~1.3</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> | Treatment | Foldchange of control | Control | 1.0 | G 20µM | ~1.1 | D 500nM | ~1.15 | D 500nM+G | ~1.3 | D 500nM+G 20µM | ~1.25 | D 500nM+G 20µM | ~1.35 | Treatment | Foldchange of control | Control | 1.0 | G 20µM | ~1.1 | P 10nM | ~1.2 | P 100nM | ~1.45 | P 100nM+G 20µM | ~1.2 | P 100nM+G 20µM | ~1.35 | Treatment | Foldchange of control | Control | 1.0 | G 20µM | ~1.1 | CP 5nM | ~1.1 | CP 20nM | ~1.25 | CP 5nM+G 20µM | ~1.15 | CP 20nM+G 20µM | ~1.3 |
|----------------|--|-----------|-----------------------|---------|-----|--------|------|---------|-------|-----------|------|----------------|-------|----------------|-------|-----------|-----------------------|---------|-----|--------|------|--------|------|---------|-------|----------------|------|----------------|-------|-----------|-----------------------|---------|-----|--------|------|--------|------|---------|-------|---------------|-------|----------------|------|
| Treatment | Foldchange of control | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Control | 1.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G 20µM | ~1.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 500nM | ~1.15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 500nM+G | ~1.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 500nM+G 20µM | ~1.25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D 500nM+G 20µM | ~1.35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Treatment | Foldchange of control | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Control | 1.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G 20µM | ~1.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P 10nM | ~1.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P 100nM | ~1.45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P 100nM+G 20µM | ~1.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P 100nM+G 20µM | ~1.35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Treatment | Foldchange of control | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Control | 1.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G 20µM | ~1.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CP 5nM | ~1.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CP 20nM | ~1.25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CP 5nM+G 20µM | ~1.15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CP 20nM+G 20µM | ~1.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>成果資料目録</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |