

研究助成 2019 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

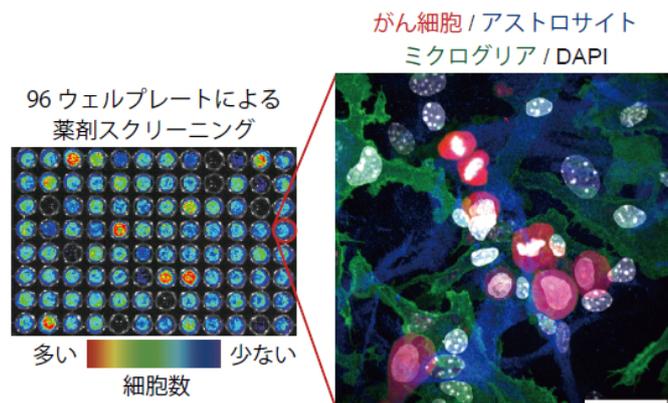
所 属	金沢大学がん進展制御研究所
氏 名	平田 英周
研究テーマ	脳転移におけるがん促進性・抑制性アストロサイトの同定

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

本研究開発の目的は、がん脳転移関連アストロサイトをがん促進性・抑制性の観点から分類するとともに、がん脳転移の進展に寄与する分子・シグナル伝達経路を同定し、これを標的とする新たな治療戦略を開発することである。

悪性脳腫瘍は原発性・転移性を問わず根治療法が存在しておらず、その予後は極めて不良である。特にがん全体の生命予後の改善に伴って転移性脳腫瘍の症例数は近年増加しており、その克服は社会的要請の高い事案である。転移性脳腫瘍に対しては手術療法・化学療法・放射線治療を含む集学的アプローチが行われるが、治療のオプションや適応は限られており、生存期間中央値はおよそ 1 年半である。近年、新たな治療戦略として免疫系を含む腫瘍微小環境を標的とした治療法が開発が進められているが、現段階では大きな成果を挙げるには至っていない。

申請者らは最近、脳微小環境による脳転移がん細胞のエピジェネティックプログラミングが、がん細胞のその後の運命決定に重要な役割を担っていることを見出した。またこの研究の過程において、画期的ながん細胞とグリア細胞の in vitro 共培養系 (Mixed-glia culture on/in soft substrate : MGS 共培養系) を確立することに成功した。この MGS 共培養系を用いた薬剤スクリーニングにより、脳微小環境においてがん細胞の増殖を促進もしくは抑制する複数の分子・シグナル伝達経路を同定した。これらのうち、アストロサイトとの相互作用によってがん細胞に誘導され、その生存と増殖を規定する分子として metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) を同定した。mGluR1 はグループ I 代謝型グルタミン酸受容体に属する G タンパク質共役受容体であり、中枢神経系において L-グルタミン酸の受容体として主にシナプス後膜に局在している。mGluR1 を含む代謝型グルタミン酸受容体の発現はほぼ中枢神経系に限られており、またがん組織では一部の乳がんやメラノーマにおいて発現が認められることが報告されているものの、その意義は全く分かっていない。我々の実験においてもがん細胞における mGluR1 の発現はごくわずかであったが、がん細胞単独培養下では全く効果が認められない mGluR1 阻害剤が、MGS 共培養下においてはがん細胞の増殖を用量依存性に強く抑制することが明らかとなった。この分子機構として、アストロサイトとの直接相互作用によってがん細胞に mGluR1 の発現が誘導されること、mGluR1 の発現が誘導されたがん細胞では、細胞の生存・増殖に関して mGluR1 下流シグナルへの依存性が増強していることが明らかとなった。以上の結果から、mGluR1 はがん脳転移に対する有力な治療標的候補分子であると考えられ、現在更なる解析を進めている。



本研究ではがん細胞とグリア細胞との in vitro 共培養系 (MGS 共培養法) とマウスモデルを用いた解析を連動させ、がん細胞とがん関連アストロサイトとの相互作用の本態解明に向けた研究を遂行した。

左図は MGS 共培養法を用いた薬剤スクリーニングの模式図である。本法により、脳微小環境においてがん細胞の増殖を促進もしくは抑制する複数の分子・シグナル伝達経路を同定することに成功した。特にアストロサイトによるがん細胞での mGluR1 の発現誘導は、転移性脳腫瘍の治療においてがん細胞の「アキレス腱」となり得ることを見出した。

研究助成 2019 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	金沢大学がん進展制御研究所
氏	名	平田 英周

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
1		Kato Y, Uto T, Tanaka D, Ishibashi K, Kobayashi A, Hazawa M, Wong RW, Ninomiya K, Takahashi K, <u>Hirata E*</u> , Kuroda K*. Synthetic zwitterions as efficient non-permeable cryoprotectants. Communications Chemistry . 4, 151, 2021. (*co-corresponding author) (査読あり)
2		Sharma G, Kato Y, Hachisu A, Ishibashi K, Ninomiya K, Takahashi K, <u>Hirata E</u> , Kuroda K. Synthesis of a cellulose dissolving liquid zwitterion from general and low-cost reagents. Cellulose . doi.org/10.1007/s10570-021-04185-y, 2021. (査読あり)
3		Kadokawa R, Fujie T, Sharma G, Ishibashi K, Ninomiya K, Takahashi K, <u>Hirata E*</u> , Kuroda K*. High loading of trimethylglycine promotes aqueous solubility of poorly water-soluble cisplatin. Scientific Reports . 11(1):9770, 2021 (*co-corresponding author) (査読あり)
4		Kuroda K*, Komori T, Ishibashi K, Uto T, Kobayashi I, Kadokawa R, Kato Y, Ninomiya K, Takahashi K, <u>Hirata E*</u> . Non-aqueous, zwitterionic solvent as an alternative for dimethyl sulfoxide in the life sciences. Communications Chemistry . 3:163, 2020. (*co-corresponding author) (査読あり)
5		Kondo N, Hikida M, Nakada M, Sakurai Y, <u>Hirata E</u> , Takeno S, Suzuki M. Glioma stem like cells can be targeted in Boron Neutron Capture Therapy with boronophenylalanine. Cancers . 12(10): 3040, 2020. (査読あり)
6		<u>Hirata E*</u> , Ishibashi K, Kohsaka S, Shinjo K, Kojima S, Kondo Y, Mano H, Yano S, Kiyokawa E, Sahai E. The brain microenvironment induces DNMT1 suppression and indolence of metastatic cancer cells. iScience . 23(9):101480, 2020. (*co-corresponding author) (査読あり)

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年11月26日	International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2021 "Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis" <u>Eishu Hirata</u>
2	2021年11月12日	The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences & KEY FORUM 2021 "Multifaceted interactions between cancer cells and glial cells in brain metastasis" <u>Eishu Hirata</u>
3	2021年10月2日	第80回 日本癌学会学術総会 「臓器特異的腫瘍微小環境」 <u>平田 英周</u>
4	2021年9月6日	2021年度 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会 「がん脳転移微小環境の細胞分子基盤」 <u>平田 英周</u>
5	2021年5月11日	フォーラム富山「創薬」第53回 研究会 「脳微小環境による脳転移がん細胞の運命決定機構」 <u>平田 英周</u>
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	論文投稿中	Kojiro Ishibashi, Sadahiro Iwabuchi, Sumihito Togi, Hiroki Ura, Keiko Shinjo, Jun Nakayama, Yo Niida, Yutaka Kondo, Shinichi Hashimoto, and Eishu Hirata. "A stable method for long-term mixed-glia culture to investigate cancer-glia interactions."