

Public RELEASE (2023/12/14)

NAD 標的治療：食事が鍵を握る、難治がんに対する新規治療—動物実験に成功

【ポイント】

- ・ 難治がんの一種、神経内分泌がん（NEC）では、この 20 年間、治療に大きな進歩がない。
- ・ NEC が “NAD 合成に関わる酵素 NAMPT の阻害に極めて弱いこと” を発見。NAMPT 阻害薬を用いた NEC 治療の有効性を、動物実験で確認。
- ・ NAMPT 阻害薬による治療成績は、食事で摂取するビタミンを減らすことで、劇的に向上。
- ・ NEC に対する新規治療に道を拓き、がん治療における食事の重要性を示す重要な成果。

【概要】

神経内分泌がん（NEC）^(※1)には発生する臓器によって様々なものがありますが、例えば、肺がんでは約 2 割、再発前立腺がんでは約 4 割を占める、悪性度が高いタイプのがんです。他タイプのがんでは、原因となる遺伝子異常を狙い撃ちする治療（分子標的治療）が進歩してきました。あるいは免疫療法が良く効く場合もあります。しかし、NEC では、どちらも上手くいきませんでした。

宮城県立がんセンター研究所 田沼延公 部長らの研究グループは、NEC 細胞における NAD: 細胞の種々活動に重要な代謝物 の調達戦略（下図参照）を調べました。がん細胞は、その生存や増殖のために大量の NAD を消費していることが知られています。研究の結果、『**NEC が、NAD 合成を担う酵素 NAMPT の働きを抑えること（阻害）に対して極めて弱い**』ことを発見しました。NAMPT は、ナイアシン（ビタミン B3）^(※2)を材料に NAD を作る主要な酵素です。正常細胞や他タイプのがんはナイアシン以外の栄養素からも NAD を作るのに対して、NEC は、専らナイアシンからの NAD 合成に依存していることが分かりました。さらに、**NAMPT 阻害剤^(※3)を使った NEC 治療の成績がナイアシン制限食によって劇的に向上**することを、動物実験で示しました。

一連の結果は、NAMPT 阻害薬と適切な食事制限の組み合わせで NEC を治療できる可能性を示すものです。NAD の素になる栄養素を老化予防サプリとして積極摂取する試みがありますが、目下開発が進む NAD 標的治療との組合せは注意が要るかもしれません。本成果は、国際科学雑誌「Nature Communications」誌にてオンライン公開されています。

<p>トリプトファン → NAD ← ナイアシン類 ビタミン</p> <p>NAMPT</p> <p>↓</p> <p>がんの生存・増殖・転移</p>	<p>【お問い合わせ先】 田沼 延公（タヌマ ノブヒロ） 宮城県立がんセンター 研究所 がん薬物療法研究部 部長 （東北大学大学院医学系研究科 腫瘍生化学分野） 〒981-1293 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47-1 TEL：022-384-3151 E-mail：nobuhiro.tanuma.c7@tohoku.ac.jp https://www.miyagi-pho.jp/mcc/kenkyu/</p>
---	---

<研究の背景と経緯>

NAD（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）は細胞のエネルギー産生等に重要な代謝物で、特にがん細胞は、その生存や増殖のために大量の NAD を消費していることが知られています。そのため、がん細胞は、非常に活発に NAD を合成し続けていることが知られていましたが、詳しいことは良く分かっていませんでした。

一方、がんの中には神経内分泌がん（NEC）と呼ばれるタイプのもがあります^(※1)。NEC は発生する臓器によって様々な名前と呼ばれますが、互いに似た性質をもっていると考えられています。NEC で代表的なものとして小細胞肺がんや再発前立腺がん等があるほか、Apple 創業者 スティーブ・ジョブズ氏の命を奪ったのは膵臓に発生した NEC でした。他タイプのがんでは原因となる遺伝子変異が見つかり、それを狙い撃ちする治療（分子標的治療）も進歩してきました。また、チェックポイント阻害等の免疫療法が良く効くタイプのがんがあることも分かってきました。しかし、NEC ではいずれも上手く行かず、治療法の進歩が遅れていました。当グループは、以前の研究で、小細胞肺がんが PKM1 という糖代謝酵素をもつことを見つけており（図 1）、そのような独自の観点から、新たな治療法の研究に取り組んできました。

<研究の内容>

小細胞肺がん細胞の生存に PKM1 が不可欠なことから、まず、その理由を調べました。その結果、PKM1 が、ニコチンアミド（血中で最も多いナイアシン^(※2)）から NAD を合成する反応を促進していることを発見しました（図 2）。その反応で重要な役割をもっていたのが、NAMPT という酵素でした。その後の実験や分析により、小細胞肺がんが NAMPT の機能抑制に極めて弱いことが分かりました。また、その性質が、NEC に広く共有されていることも分かりました。

我々のからだには、食事から摂取するアミノ酸の 1 つトリプトファン、そしてナイアシンと呼ばれるビタミンを材料に、NAD を作る仕組みが備わっています。詳しく調べると、NEC は、トリプトファンから NAD を作る能力がないことが分かりました（図 3）。

次に動物実験で、NAMPT 阻害薬^(※3)を使った NEC 治療実験を行いました。この時、食事に含まれる NAD 前駆体（トリプトファンやナイアシン）の量がどのように影響するかを調べました。結果は驚くべきもので、ナイアシン摂取制限によって、NEC に対する NAMPT 阻害治療の効果を劇的に高められることが分かりました（図 4）。その後の詳細な解析により、食事のナイアシンが体内で代謝される仕組みについても、新たなメカニズムが分かりました。

<今後の展開と治療応用への期待・課題>

NEC の NAD 調達における弱点が明かになり、適切な食事制限を用いることでその性質を狙い打ちできることが動物実験で明らかになりました。NAMPT 阻害薬は米国を中心に臨床試験が進行中で、本研究成果の応用も期待されます。一方、NAD の前駆物質を抗老化サプリメントとして積極摂取する試みがありますが、NAMPT 阻害薬を使ったがん治療との組合せは、注意が要るかもしれません。

<参考図>

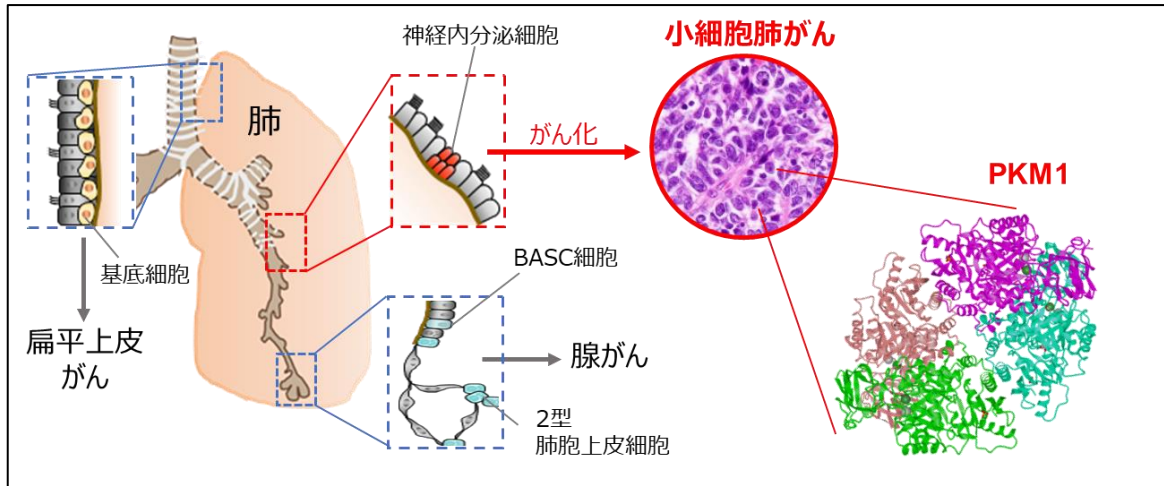


図1 肺がんの種類：小細胞肺がん と PKM1

小細胞肺がんは、気管支の神経内分泌細胞ががん化したものと考えられており、典型的な神経内分泌がん (NEC, neuroendocrine carcinoma) の1つである。肺がんのなかで最も多いのは腺がん、次いで扁平上皮癌となっており、小細胞肺がんは3番目になっている。当グループでは、以前、小細胞肺がんが PKM1 というブドウ糖代謝酵素をもって、この PKM1 がその生存・増殖に欠かせないことを発見していた (盛田ら, Cancer Cell 2018)。

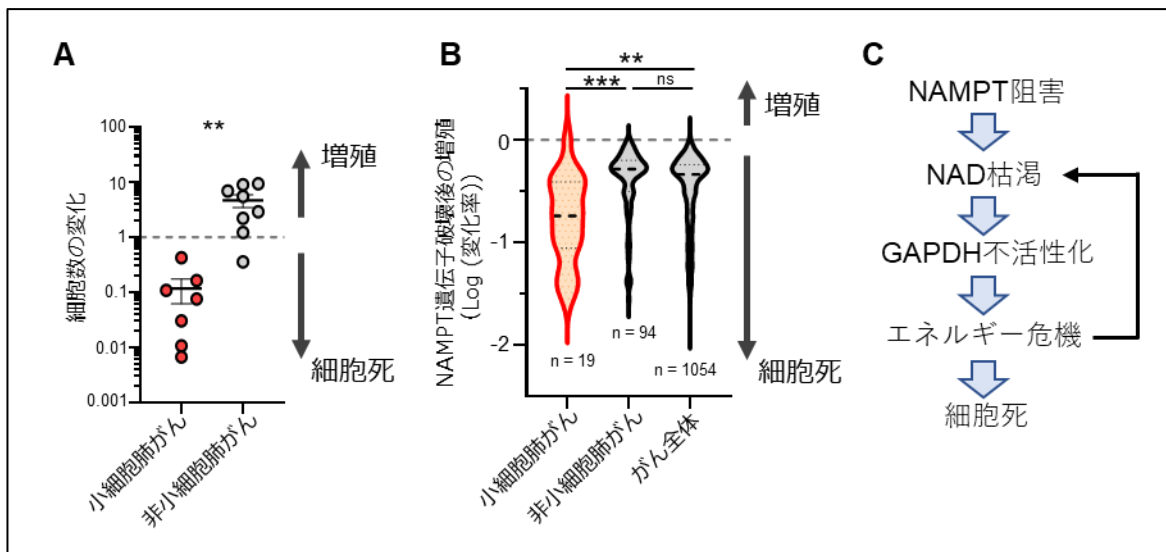


図2 NEC細胞の生存・増殖は、NAMPTに強く依存

A. NAMPT 阻害剤で処理したがん細胞の運命を、小細胞肺がん (典型的な NEC) と非小細胞肺がん (非 NEC がん) とで比較した。非小細胞肺がんは NAMPT 阻害下でも増殖できるのに対し、小細胞肺がん細胞は、阻害剤処理によって死んでしまった。

B. 遺伝子操作によって NAMPT 遺伝子を破壊した際のがん細胞の運命を、小細胞肺がん・非小細胞肺がん・全がん種 (がん全体) の3グループ間で比較した。他のタイプと比べ、小細胞肺がんが NAMPT 遺伝子の働きに強く依存していることが分かった。

C. NAMPT 阻害が NEC に細胞死を引き起こすメカニズムを解明した。NEC では、特に、エネルギー低下によって NAD を作る事が一層困難になり、負のループに入っていくことも分かった。

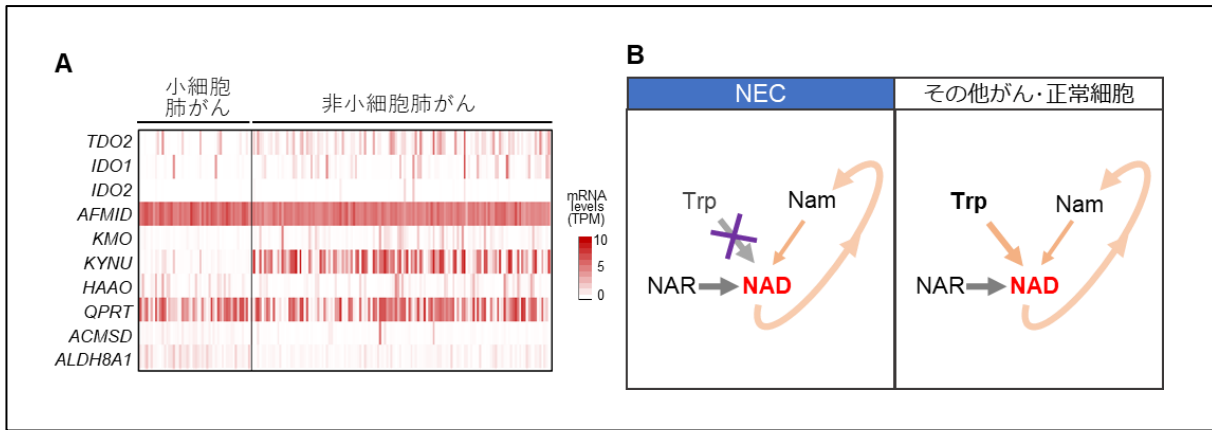


図3 NEC細胞におけるNAD合成：正常細胞や他タイプがんとの比較

A. トリプトファン (Trp) を材料にしたNAD合成に関わる遺伝子群 (左端に表示) のはたらきを、小細胞肺癌細胞 (50種) と非小細胞肺癌細胞 (135種) とで比較した。色が濃いほど、遺伝子が活発に働いていることを示す。KYNUなど、いくつかの遺伝子に特徴的な違いがあることが分かった。

B. NECにおけるNAD調達戦略のサマリー。その他タイプのがん・正常細胞がナイアシン (NamやNAR) の他にTrpからもNADを作る能力があるのに対し、NEC細胞にはそれがないことが分かった。

※ NADは細胞で使われると主にNamへと分解される。Nam: ニコチンアミド, NAR: ニコチン酸リボシド。

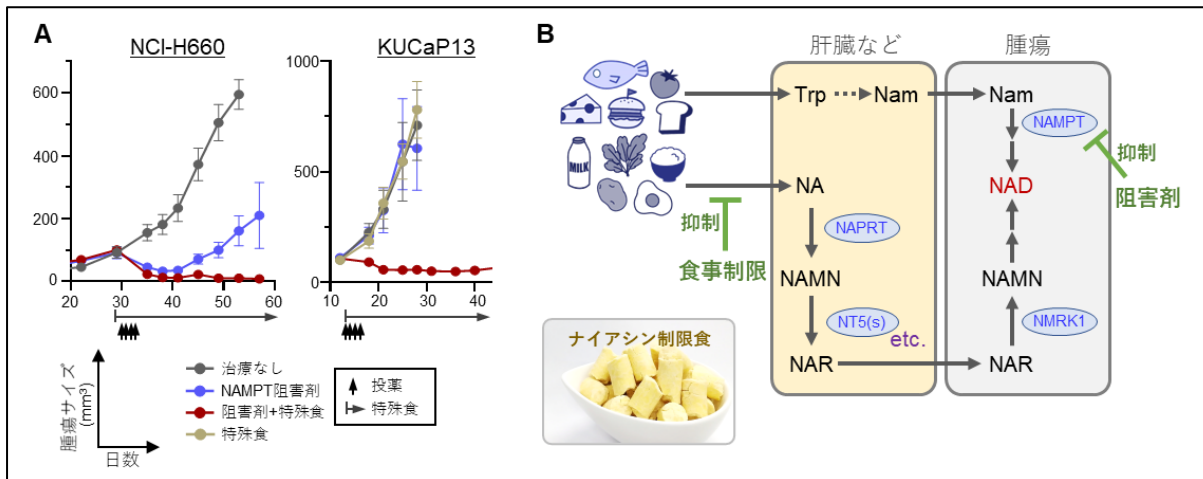


図4 NAMPT阻害薬の治療効果は、適切な食事制限によって劇的に向上する

A. ヒト前立腺NEC細胞 (NCI-H660およびKUCaP13) をマウスに移植して腫瘍を作らせたのち、腫瘍サイズの変化を治療有無で比較した。NCI-H660腫瘍に対しては、NAMPT阻害剤のみ (●) でも腫瘍縮小効果がみられるが、ナイアシン制限食 (今回はナイアシンを一切含まない合成食を使用) を組み合わせると、治療効果が強く増強される (● 阻害剤+特殊食)。

KUCaP13腫瘍の場合、NAMPT阻害剤 (●)・ナイアシン制限食 (●) はいずれも単独では全く効かないが、両者を組み合わせると劇的な治療効果を得ることができた (●)。

B. NECに対するNAD標的治療において、ナイアシン摂取制限がNAMPT阻害剤の効果を劇的に高めるメカニズム。今回の研究により、食事のナイアシンが、私たちの体の中で栄養として使われる複雑なメカニズムが明らかになった。

<用語解説>

(※1) 神経内分泌がん (NEC, neuroendocrine carcinoma)



私たちの体には、神経内分泌細胞というホルモン産生細胞があります。その細胞と似た性質をもつがんで、悪性度が比較的低いものを NET (neuroendocrine tumor)、悪性度が高いものを NEC と呼びます。

NET, NEC は体の様々な部位から発生しますが、呼吸器・消化器で多くみられます。参考までに、スティーブ・ジョブズ氏が罹患したのは、膵臓に発生した NET・NEC です。

また、前立腺がんは、NEC ではありませんが(“腺がん”というタイプ)、内分泌治療を続けるうちに、がんの性質が変化して治療が効かなくなり、再発することが少なくありません。そのような再発前立腺がんの3~4割が、腺がんタイプから NEC タイプへと性質が変化していることが分かっています。

(※2) ナイアシン、ナイアシン制限食 :

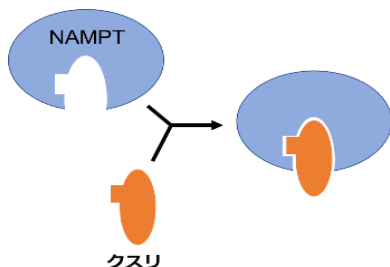


NAD 合成の材料になるビタミン (ビタミン B3) をナイアシンと呼びます。ナイアシンには、ニコチンアミド、ニコチンアミドリボシド、ニコチン酸、ニコチン酸リボシド、等、いくつか種類があります。

含まれるナイアシン量が通常より少なくなるように調整した食事をナイアシン制限食と呼びます。今回の研究では、特殊な処理でナイアシンを完全に除去したナイアシン除去エサ (合成エサ (写真)) を実験に用いています。

※ 現在ウィキペディアにある「ニコチン酸とニコチン酸アミドを総称してナイアシンと呼ばれる」という記述は、やや正確性を欠いています。ご注意ください。

(※3) NAMPT 阻害薬 :



NAMPT はニコチンアミド (ナイアシン類の1つ) から NAD を作る反応に関わる酵素です。NAMPT 阻害剤は、NAMPT の重要な部位に結合し、そのはたらきを抑えます。米国等では、新たながん治療薬候補として臨床試験が行われています。

<論文名> Niacin restriction with NAMPT-inhibition is synthetic lethal to neuroendocrine carcinoma.

(日本語) ナイアシン制限と NAMPT 阻害がもたらす神経内分泌がんの合成致死

<著者名> Nomura M, Ohuchi M, Sakamoto Y, Kudo K, Yaku K, Soga T, Sugiura Y, Morita M, Hayashi K, Miyahara S, Sato T, Yamashita Y, Ito S, Kikuchi N, Sato I, Saito R, Yaegashi N, Fukuhara T, Yamada H, Shima H, Nakayama KI, Hirao A, Kawasaki K, Arai Y, Akamatsu S, Tanuma S, Sato T, Nakagawa T and Tanuma N.

<雑誌名> **Nature Communications**, 2023 年 12 月 13 日号,

DOI: 10.1038/s41467-023-43630-3

<LINK> <https://www.nature.com/ncomms/>

本研究は、以下の助成を得て行われました：科学研究費補助金、日本医療開発研究機構 次世代がん医療加速化研究事業「代謝合成致死による難治がん標的治療」、武田科学振興財団、上原記念財団、高松宮妃がん研究基金、金沢大学がん進展制御研究所共同研究プログラム。

本研究は、富山大学、慶應義塾大学、東北大学、名古屋大学、金沢大学、明海大学、東京医科歯科大学、京都大学、九州大学との共同研究です。

【お問い合わせ】

田沼 延公 (タヌマ ノブヒロ)

宮城県立がんセンター

研究所 がん薬物療法研究部 部長

(東北大学大学院医学系研究科連携講座 教授)

Tel : 022-384-3151 Fax : 022-381-1196