

Title	遺伝性乳癌卵巣癌に特徴的な代謝変化を標的とした化学予防薬の発見
Sub Title	Exploring drugs for chemoprevention targeted at metabolic change in hereditary breast and ovarian cancer
Author	千代田, 達幸(Chiyoda, Tatsuyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>BRCA1をノックダウンした卵管上皮細胞(FT33-TAg), BRCA1病的変異を強制発現させた293T細胞はhexokinase2(HK2)発現が上昇し, 解糖系が亢進する(Chiyoda T et al., Cancer Prev Res 2017)。プロモーターアッセイにおいて実際にBRCA1ノックダウンはHK2の転写を促進し, それはMYC阻害薬, STAT3阻害薬により部分的に抑制された。BRCA1とMYCの結合は既報が存在したが, BRCA1とSTAT3も結合していることが免疫沈降により明らかとなった。これよりHK2阻害薬, MYC阻害薬, STAT3阻害薬が遺伝性乳癌卵巣癌においてHK2を抑制させ癌化へのtransformを抑制する薬として考えられた。</p> <p>そこで, ドラッグリポジショニングの観点からFDAに既に認可されており, 安価で広く用いられている薬剤のスクリーニングを行った。糖尿病薬であるメトホルミン, 高脂血症薬であるスタチン, フラボノイドであるルテオリン, ポリフェノールであるレスベラトール, 抗血小板薬であるアスピリン, COX2阻害薬であるセレコキシブ, <math>\beta</math>ブロッカーであるプロプラノロール, さらには疫学的に卵巣癌の発生率を減少するとされている経口ピルの成分であるエストラジオール, ノルエチンドロンを用いて, MYC, STAT3, HK2への影響を評価した。その結果スタチン, ルテオリンがMYCを効果的に発現抑制した。またアスピリンはHK2の発現を抑制し, 効果的に解糖系も抑制した。アスピリンは1mMの投与でHK2を効果的に発現抑制したが, 殺細胞作用は軽微であった。アスピリンは卵巣癌の発癌母地ひとつである卵巣表層上皮細胞(IOSE), 卵巣癌細胞株(Tyk-nu, Kuraochi)においてもHK2を抑制した。また, BRCA1ノックダウンで発現上昇するHK2をアスピリン投与は抑制した。以上の結果からアスピリンが遺伝性乳癌卵巣癌において予防薬として使用できる可能性が示唆された。</p> <p>As glycolysis mediated by HK2 is upregulated in BRCA1 impaired Fallopian tube (FT)/ovarian surface epithelial (IOSE) cells, reversing "Warburg effect" by targeting HK2 can be the strategy for metabolic chemoprevention. The drugs for chemoprevention must be safe and inexpensive so we tried to repurpose the drugs commonly used and cost-effective. As candidates, we chose diabetes drug metformin, anti-cholesterol drug statin, cyclooxygenase (COX)-I inhibitor aspirin, COX-II inhibitor celecoxib and <math>\beta</math>-blocker propranolol. At the same time, polyphenolic compound resveratrol and flavonoid luteolin which are reported to suppress growth of cancers were included in the study. Also we checked the effect of estradiol (E2) and norethindrone which are widely used as oral contraceptives (OC) because they are known to decrease ovarian cancer incidence. We reported that HK2 overexpression mediated by BRCA1 impairment is induced partly via MYC and STAT3 pathway (Chiyoda T et al., Cancer Prev Res 2017). So we measured HK2, MYC, and phospho STAT3 expression in IOSE after treatment 24 hours at first. Among these, luteolin and aspirin suppressed HK2 expression dose dependently. Statin and resveratrol suppressed glycolysis however HK2 suppression was not clearly observed. Aspirin suppressed glycolysis mildly. As HK2 is known to be needed for transformation and usually confined to cancer cells and very limited normal tissues, suppressing HK2 is an ideal method for the chemoprevention of ovarian cancer. Finally, in BRCA1 knockdown IOSE and FT cells, aspirin could reverse the HK2 upregulation. Thus aspirin is considered as ideal drug for metabolic chemoprevention in BRCA1 mutation carriers.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170281">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170281</a>

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	千代田 達幸	氏名 (英語)	Tatsuyuki Chiyoda		
研究課題 (日本語)						
遺伝性乳癌卵巣癌に特徴的な代謝変化を標的とした化学予防薬の発見						
研究課題 (英訳)						
Exploring drugs for chemoprevention targeted at metabolic change in hereditary breast and ovarian cancer						
1. 研究成果実績の概要						
<p>BRCA1 をノックダウンした卵管上皮細胞 (FT33-TAg)、BRCA1 病的変異を強制発現させた 293T 細胞は hexokinase 2 (HK2) 発現が上昇し、解糖系が亢進する (Chiyoda T et al., Cancer Prev Res 2017)。プロモーターアッセイにおいて実際に BRCA1 ノックダウンは HK2 の転写を促進し、それは MYC 阻害薬、STAT3 阻害薬により部分的に抑制された。BRCA1 と MYC の結合は既報が存在したが、BRCA1 と STAT3 も結合していることが免疫沈降により明らかとなった。これより HK2 阻害薬、MYC 阻害薬、STAT3 阻害薬が遺伝性乳癌卵巣癌において HK2 を抑制させ癌化への transform を抑制する薬として考えられた。</p> <p>そこで、ドラッグリポジショニングの観点から FDA に既に認可されており、安価で広く用いられている薬剤のスクリーニングを行った。糖尿病薬であるメトホルミン、高脂血症薬であるスタチン、フラボノイドであるルテオリン、ポリフェノールであるレスベラトール、抗血小板薬であるアスピリン、COX2 阻害薬であるセレコキシブ、<math>\beta</math> ブロッカーであるプロプラノロール、さらには疫学的に卵巣癌の発生率を減少するとされている経口ピルの成分であるエストラジオール、ノルエチンドロンを用いて、MYC、STAT3、HK2 への影響を評価した。その結果スタチン、ルテオリンが MYC を効果的に発現抑制した。またアスピリンは HK2 の発現を抑制し、効果的に解糖系も抑制した。アスピリンは 1mM の投与で HK2 を効果的に発現抑制したが、殺細胞作用は軽微であった。アスピリンは卵巣癌の発癌母地ひとつである卵巣表層上皮細胞 (IOSE)、卵巣癌細胞株 (Tyk-nu, Kuraochi) においても HK2 を抑制した。また、BRCA1 ノックダウンで発現上昇する HK2 をアスピリン投与は抑制した。以上の結果からアスピリンが遺伝性乳癌卵巣癌において予防薬として使用できる可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>As glycolysis mediated by HK2 is upregulated in BRCA1 impaired Fallopian tube (FT)/ovarian surface epithelial (IOSE) cells, reversing "Warburg effect" by targeting HK2 can be the strategy for metabolic chemoprevention. The drugs for chemoprevention must be safe and inexpensive so we tried to repurpose the drugs commonly used and cost-effective. As candidates, we chose diabetes drug metformin, anti-cholesterol drug statin, cyclooxygenase (COX)-I inhibitor aspirin, COX-II inhibitor celecoxib and <math>\beta</math>-blocker propranolol. At the same time, polyphenolic compound resveratrol and flavonoid luteolin which are reported to suppress growth of cancers were included in the study. Also we checked the effect of estradiol (E2) and norethindrone which are widely used as oral contraceptives (OC) because they are known to decrease ovarian cancer incidence.</p> <p>We reported that HK2 overexpression mediated by BRCA1 impairment is induced partly via MYC and STAT3 pathway (Chiyoda T et al., Cancer Prev Res 2017). So we measured HK2, MYC, and phospho STAT3 expression in IOSE after treatment 24 hours at first. Among these, luteolin and aspirin suppressed HK2 expression dose dependently. Statin and resveratrol suppressed glycolysis however HK2 suppression was not clearly observed. Aspirin suppressed glycolysis mildly. As HK2 is known to be needed for transformation and usually confined to cancer cells and very limited normal tissues, suppressing HK2 is an ideal method for the chemoprevention of ovarian cancer. Finally, in BRCA1 knockdown IOSE and FT cells, aspirin could reverse the HK2 upregulation. Thus aspirin is considered as ideal drug for metabolic chemoprevention in BRCA1 mutation carriers.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Tatsuyuki Chiyoda	BRCA1 impairment induces glycolysis and diverse metabolic changes in the cells of origin of ovarian cancer.	The 1st International Conference for Precision Cancer Medicine (ICPC2017)	June 29, 2017			