

令和 2 年 7 月 15 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15976

研究課題名(和文) 脂肪由来幹細胞を用いた徐放化抗癌剤伝達システムによる新しい大腸癌治療法の開発

研究課題名(英文) Novel therapeutic approach using drug-loaded adipose-derived stem cells for colon cancer

研究代表者

柿本 一城(kakimoto, kazuki)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：20589816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：癌に対する全身化学療法は重篤な副作用が出やすい。一方、脂肪組織由来幹細胞は癌組織に集積し、癌細胞の増殖を抑える働きがある。そこで今回、脂肪組織由来幹細胞に抗癌剤を徐放する粒子を付着させ、癌組織だけに効果を発揮して副作用が少ない新たな治療法の開発を試みた。結果として、癌の抑制効果は確認できたが、drug delivery systemの有効性としては課題も多く見つかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌に対する化学療法は急速に発展しているが、全身化学療法は重篤な副作用が出やすいことが大きな課題である。本研究が目指したのは、腫瘍選択的に薬剤を到達させるdrug delivery systemとして脂肪組織由来幹細胞を用いることであり、病変部位選択的な治療効果により、副作用が少なく有効性の高い治療法を検討した。結果として、癌の抑制効果は認められたが、drug delivery systemとしては十分とは言えなかった。

研究成果の概要(英文)：Systemic chemotherapy for cancer is prone to serious side effects. Adipose tissue-derived stem cells accumulate in cancer tissue and suppress the growth of cancer cells. Therefore, we attempted to develop a new treatment method by attaching particles that slowly release an anticancer drug to adipose tissue-derived stem cells, which exerts an effect only on the cancer tissue and has few side effects. As a result, although the cancer suppressive effect was confirmed, many problems were found in the effectiveness of the drug delivery system.

研究分野：消化器疾患

キーワード：脂肪組織由来幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

癌に対する化学療法は急速に発展しているが、全身化学療法は重篤な副作用が出やすいことが大きな課題である。そこで、腫瘍選択的に薬剤を到達させる drug delivery system (DDS) が次世代の癌治療として注目されている。一方、脂肪組織由来幹細胞 (adipose-derived stem cell: AdSC) は癌組織に集積し、癌細胞の増殖抑制作用を持つことが報告されている。そこで今回、AdSC に抗癌剤を徐放することのできるナノ粒子を包含させ、癌モデルマウスに移植することで、AdSC の癌細胞への集積性を利用して、AdSC 自体の抗腫瘍作用と抗癌剤の病変部位選択的デリバリーとの相乗効果をもたらし、副作用が少なく有効性の高い新たな治療法を検討する。

### 2. 研究の目的

AdSC を用いた抗癌剤徐放化ナノ粒子による癌治療法の検討

### 3. 研究の方法

AdSC はヒト脂肪組織から分離・培養して実験に用いた。生分解性ポリマーである PLGA に抗癌剤ピラルピシンを封入し、抗癌剤を徐放化するナノ粒子を作製した。細胞機能の観点より、AdSC と抗癌剤徐放化ナノ粒子の最適な包含条件を検討した。次に抗癌剤徐放化ナノ粒子包含 AdSC (Pir-AdSC) とヒト膵臓癌細胞株 (KP1N) を共培養し、癌増殖抑制効果を検討した。さらに 6-8 週齢の NOD-SCID マウスに KP1N を皮下移植した担癌マウスを作製し、抗癌剤徐放化ナノ粒子包含 AdSC の移植による抗腫瘍効果を検討した。

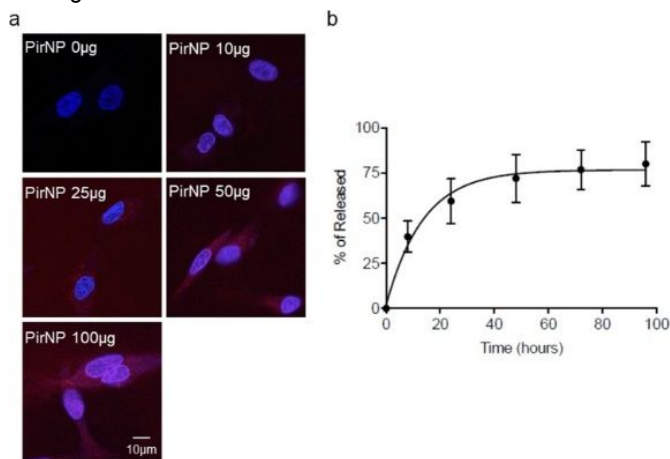
### 4. 研究成果

AdSC にピラルピシン徐放化ナノ粒子を包含させ (Pir-AdSC) (Figure 1a: ローダミン標識したピラルピシン濃度依存的な AdSC 細胞への取り込みを共焦点顕微鏡を用いて評価)、Pir-AdSC から経時的にピラルピシンが放出されることを確認した (Figure 1b)。

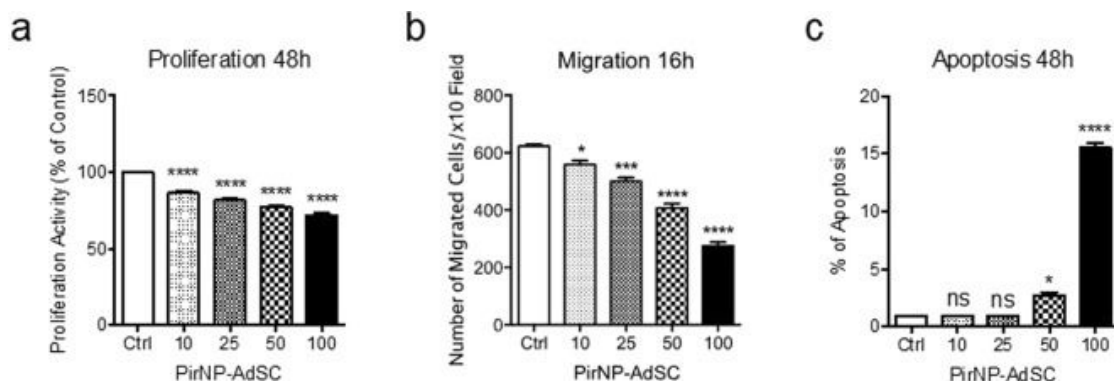
次に、Pir-AdSC の細胞機能を評価したところ、ピラルピシン徐放化ナノ粒子を多く包含するほど AdSC の遊走能が低下し (Figure 2b)、アポトーシスが增强した (Figure 2c)。

KP1N 細胞を NOD-SCID マウスに皮下移植した担癌マウスに対して、PBS 群 (Control)、AdSC 単独群、Pir-PLGA ナノ粒子単独群、Pir-AdSC 群に分け、腫瘍部位に皮下注射した。腫瘍サイズの変化を測定したところ、AdSC 単独群と比較して Pir-AdSC 群では有意に腫瘍増殖の抑制効果を認めた。

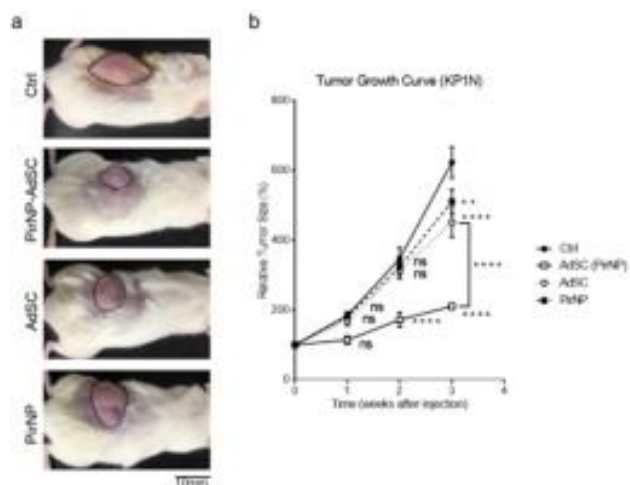
【Figure 1】



【Figure 2】



【Figure 3】



(考察)

今回、癌組織に対する AdSC の集積作用を利用した DDS として抗癌剤徐放化ナノ粒子抱合 AdSC を用いたが、AdSC をマウス静脈注射あるいは腹腔内投与した場合には腫瘍組織にあまり集積を認めず、DDS としての働きは困難であった。また当初は大腸癌細胞株を用いて研究を行う予定であったが、検討の結果、増殖作用の強い膵臓癌細胞株にて研究を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Masahiko Aoki, Kazuki Kakimoto, Masahiro Goto, Kazuhide Higuchi                                 | 4. 巻<br>9             |
| 2. 論文標題<br>Novel Therapeutic Approach Using Drug-loaded Adipose-derived Stem Cells for Pancreatic Cancer. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>電子ジャーナル |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-019-53807-w   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|