

令和元年6月25日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16529

研究課題名(和文) 膵癌における線維化の抑制と癌関連線維芽細胞を標的とした新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic agents targeting cancer-associated fibroblasts (CAFs) via suppression of fibrosis in pancreatic cancer.

研究代表者

新木 健一郎 (Araki, Kenichiro)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60431706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：コノフィリン(CnP)は肝線維化を抑制することからCnPで抑制した癌関連線維芽細胞(CAF)が膵癌に与える影響を評価した。

CnPによりCAFの増殖が抑制され、CAFが産生したIL-6, IL-8, CCL2, CXCL12などサイトカインを抑制し、抗癌剤(GEM)抵抗性を改善させた。膵癌細胞とCAFを同時に接種するマウス皮下腫瘍モデルを用いてControl(無治療)、CnP単独治療、GEM単独治療、CnP+GEM治療の4群に分けて治療を行うと、CnP+GEM治療群は他の3群よりも著明な腫瘍縮小を認めた。

以上より、コノフィリンはCAFとサイトカイン産生を抑制し、膵癌の治療薬となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コノフィリンによる線維化抑制作用により、膵癌の癌関連線維芽細胞(CAF)が制御され、膵癌の増殖や腫瘍進展が抑制された。またコノフィリンによってCAFから分泌が抑制されるサイトカインを同定し、一連の作用機序が解明された。細胞・動物実験とともに制癌剤耐性実験から制癌剤にコノフィリンを併用することによる治療効果の上乗せが確認された。よって、膵癌の既存治療にはない革新的な治療に結びつく可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Cancer-associated fibroblasts (CAF) are responsible for fibrotic stroma and promote cancer progression. Conophylline (CnP) extracted from the leaves of a tropical plant reduced liver and pancreatic fibrosis by suppression of stellate cells. We showed that CAF stimulated indicators of pancreatic cancer malignancy, such as proliferation, invasiveness, and chemoresistance. CnP suppressed CAF activity and proliferation, and inhibited the stimulating effects of CAF on pancreatic cancer cells. CnP decreased the various cytokines involved in cancer progression, such as IL-6, IL-8, CCL2, and CXCL12, secreted by CAF. In vivo, CAF promoted tumor proliferation and desmoplastic formation in a mouse xenograft model, CnP reduced desmoplasia of tumors composed of pancreatic cancer cells + CAF, and combination therapy of CnP with gemcitabine inhibited tumor proliferation. CnP is a therapeutic strategy of combination therapy with anticancer drugs to overcome refractory pancreatic cancers.

研究分野：消化器外科学

キーワード：癌関連線維芽細胞 コノフィリン 膵癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は予後不良であり、従来の治療効果は十分でなく新たな治療法が期待されている。癌の微小環境において癌細胞と間質の相互作用が重要であり、間質の構成要素である癌関連線維芽細胞(CAF)が注目されており、線維化やCAFの制御が膵癌の進展抑制に重要な可能性がある。我々は以前、コノフィリン(Conophylline:CnP)という物質が肝星細胞の活性化および肝臓の線維化を抑制することを見出した。これまでの実験でCnPによりCAFで増殖を促進した膵癌細胞が通常よりもさらに増殖が抑制されることがわかっており、CREBを介したシグナルが関与している可能性が高い。膵癌領域でCnPを癌関連線維芽細胞(Cancer associated fibroblast: CAF)に投与した報告はない。

2. 研究の目的

本研究ではこの成果を発展させ、膵癌におけるCAFの役割を明らかにし、CnPのCAF抑制効果を評価し、抑制したCAFが膵癌の悪性度に与える影響を評価した。

3. 研究の方法

膵癌細胞においてCAF上清による効果を確認し、さらにConophylline投与による変化を検討する。サイトカインアレイを用いてCAF上清中のサイトカインを網羅的に解析し、Conophyllineによって変化する蛋白を同定し、CAFが抑制される作用機序を解明する。ConophyllineによるCREBを中心とした膵癌細胞株抑制シグナルの検索を行う。膵癌の抗癌剤耐性におけるCAFの役割とConophyllineの効果を検討する。膵癌マウス皮下接種モデルを作成し、CAFおよびConophyllineの効果を検証する。

4. 研究成果

CAFにCnPを投与するとコラーゲンIの産生が抑制され、濃度依存性にCAFの増殖抑制効果を認めた。またIL-6, IL-8, CCL2, CXCL12といったCAFが産生する複数のサイトカインをCnPは抑制していた。CnPで抑制したCAFの上清(Conditioned Media: CM)を用いて膵癌細胞株(SUIT-2)を培養すると増殖能は抑制され、浸潤能も抑制された。また、既存の抗癌剤であるGemcitabine(GEM)の抵抗性を改善する効果を有していた。マウスを用いて膵癌細胞とCAFを同時に接種する皮下腫瘍モデルを用いてControl(無治療)、CnP単独治療、GEM単独治療、CnP+GEM治療の4群に分けて治療を行うと、CnP+GEM治療群は他の3群と比較して著明な腫瘍縮小を認めた。

以上より、コノフィリンは膵癌の増殖・進展に重要な癌関連線維芽細胞の増殖・活性化・サイトカインの産生を抑制し、膵癌の治療剤として有効であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

- Ishii N, Araki K (Corresponding Author), Yokobori T, Hagiwara K, Dorgormaa G, Yamanaka T, Handa T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Harimoto N, Masamune A, Umezawa K, Kuwano H, Shirabe K. Conophylline suppresses pancreatic cancer desmoplasia and cancer-promoting cytokines produced by cancer-associated fibroblasts. *Cancer Sci.* 2019; 110(1): 334-344.

[学会発表](計3件)

- 石井範洋、新木健一郎、萩原慶、山中崇弘、塚越真梨子、五十嵐隆通、渡辺亮、久保憲生、梅澤一夫、桑野博行、調憲
Conophyllineは癌関連線維芽細胞の抑制を介して膵癌の進展を抑制する
第118回日本外科学会定期学術集会 2018年4月
- Norihito Ishii, Kenichiro Araki, Kei Hagiwara, Dorgormaa Gantumur, Takahiro Yamanaka, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Norihumi Harimoto, Kazuo Umezawa, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe
Conophylline inhibits pancreatic cancer progression via suppression of cancer promoting cytokines produced by cancer-associated fibroblast.
13th IHPBA World Congress (国際学会) 2018年9月
- 石井範洋、新木健一郎、萩原慶、山中崇弘、塚越真梨子、五十嵐隆通、渡辺亮、久保憲生、播本憲史、梅澤一夫、桑野博行、調憲
Conophyllineを用いた癌関連線維芽細胞を標的とした膵癌の新規治療法の開発

第 49 日本臓器学会大会 2018 年 6 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：コノフィリンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする癌関連線維芽細胞抑制剤および癌治療用医薬

発明者：調 憲、新木健一郎、石井範洋、梅澤一夫

権利者：国立大学法人群馬大学、学校法人愛知医科大学

種類：

番号：特願 2017-159685、特開 2019-038751

出願年：平成 29 年 (2017 年)

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：調 憲

ローマ字氏名：Shirabe Ken

研究協力者氏名：石井範洋

ローマ字氏名：Ishii Norihiro

研究協力者氏名：播本憲史

ローマ字氏名：Harimoto Norifumi

研究協力者氏名：久保憲生

ローマ字氏名：Kubo Norio

研究協力者氏名：渡辺 亮

ローマ字氏名：Watanabe Akira

研究協力者氏名：五十嵐隆通

ローマ字氏名：Igarashi Takamichi

研究協力者氏名：塚越真梨子

ローマ字氏名：Tsukagoshi Mariko

研究協力者氏名：梅澤一夫

ローマ字氏名：Umezawa Kazuo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。