

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08633

研究課題名（和文）カルパインをターゲットにした悪性中皮腫の新規治療戦略

研究課題名（英文）Potential clinical use of calpeptin for the treatment of MPM.

研究代表者

田端 千春（Tabata, Chiharu）

兵庫医科大学・薬学部・教授

研究者番号：90432393

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者は以前、カルシウム依存性細胞内プロテアーゼであるカルパインを抑制することで間質性肺炎・肺線維症の進行を抑制することを報告した。それらの研究成果を、肺線維芽細胞と同様の間葉系細胞である中皮細胞の形質転換で発症する悪性中皮腫に応用し、カルパインによる悪性中皮腫細胞の増殖、細胞遊走及びアポトーシスに関する影響を詳細に解明するための基礎研究を現在遂行した結果、Angiopoietin1/Tie2 Systemを介した中皮腫細胞増殖抑制効果を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、悪性中皮腫に対しては、世界的にもシスプラチン、ペメトレキセドと免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ（一般名：ニボルマブ）」以外の有効な抗がん剤に乏しく、また手術や放射線治療は治療抵抗性であるため、臨床上中皮腫の治療は非常に難渋している。そのため新規の抗がん剤の開発研究はわが国だけでなく世界的にも意義ある研究成果である。

研究成果の概要（英文）：Malignant pleural mesothelioma (MPM), an aggressive malignant tumor of mesothelial origin associated with asbestos exposure, shows a limited response to conventional chemotherapy and radiotherapy. Therefore, the overall survival of MPM patients remains very poor. We recently reported that the calpain inhibitor, calpeptin exerted inhibitory effects on pulmonary fibrosis by inhibiting the proliferation of lung fibroblasts. In the present study, we examined the preventive effects of calpeptin on the cell growth of MPM, the origin of which is mesenchymal cells, similar to lung fibroblasts. Calpeptin inhibited the proliferation of MPM cells, but not mesothelial cells. It also prevented 1) the expression of angiopoietin (Ang)1 and Tie2 mRNA in MPM cells, but not mesothelial cells and 2) the Ang1-induced proliferation of MPM cells through an NFkB dependent pathway, which may be the mechanism underlying the preventive effects of calpeptin on the growth of MPM cells.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：中皮腫 カルパイン サイトカイン 間質性肺炎 肺がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性中皮腫は石綿・アスベスト曝露に関連して胸膜・腹膜などに発生する予後不良の悪性腫瘍である。わが国では以前は建造物材料などにアスベストは様々なところで使用されていたが、現在わが国においてはアスベストの使用は禁止されている。しかしながらアスベスト曝露数十年後に発生する悪性中皮腫は今後さらに増加傾向を示すことが予想され、わが国にとっては大きな社会的問題である。アスベストを扱う労働者に限らず、その労働者の家族、アスベスト工場やアスベストを用いた建物周辺の住民にもアスベスト曝露が認められるために、アスベスト曝露で発生する悪性中皮腫対策は、国民にとっては非常に深刻な問題である。

悪性中皮腫は放射線治療に抵抗性であり、かつ手術困難である症例が多いため、多くの症例は抗がん剤を使用する化学療法の適応となっている。しかしながら、現在の臨床で使用されている有効な抗がん剤はシスプラチン・ペメトレキセド以外の選択肢はほとんどなく、また治療抵抗性であるために、治療法が未だ十分に確立されていないのが現状である。そのため有効な新規抗がん剤の開発研究は世界的に非常に重要である。

2. 研究の目的

本研究代表者は以前、カルシウム依存性細胞内プロテアーゼであるカルパインを抑制することで間質性肺炎・肺線維症の進行を抑制することを報告した。間質性肺炎・肺線維症の主要な原因細胞のひとつに肺線維芽細胞があるが、その肺線維芽細胞と同様の間葉系細胞である中皮細胞の形質転換によって悪性中皮腫が発症する。上記の研究成果を、悪性中皮腫に応用し、悪性中皮腫の新規抗がん剤の開発を研究目的とした。

3. 研究の方法

悪性中皮腫細胞におけるカルパインの影響を検証する。

1) サイトカインなどの定量 (Real-time RT-PCR や ELISA; IL6, TGF-beta, CTGF, PDGF, VEGF など) (2) MTT などの増殖アッセイ (3) 細胞遊走アッセイ (4) アポトーシスアッセイなど。

4. 研究成果

Angiopoietin1/Tie2 System を介した中皮腫細胞増殖抑制効果を実証した。

Calpeptin inhibited the proliferation of MPM cells, but not mesothelial cells. It also prevented 1) the expression of angiopoietin (Ang)1 and Tie2 mRNA in MPM cells, but not mesothelial cells and 2) the Ang1-induced proliferation of MPM cells through an NFkB dependent pathway, which may be the mechanism underlying the preventive effects of calpeptin on the growth of MPM cells. These results suggest potential clinical use of calpeptin for the treatment of MPM.

FIGURE 1

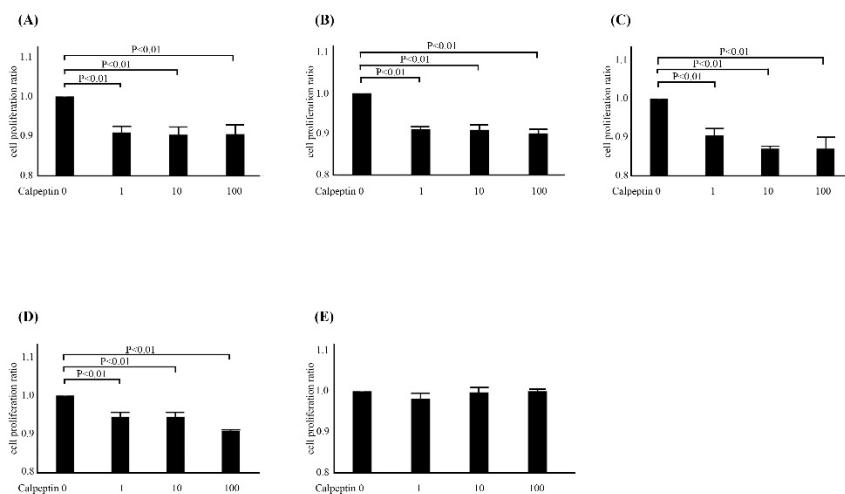


FIGURE 2

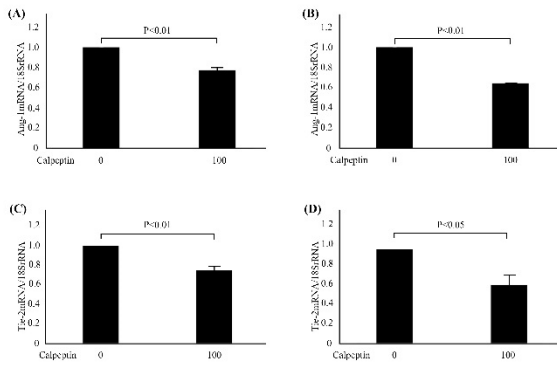


FIGURE 3

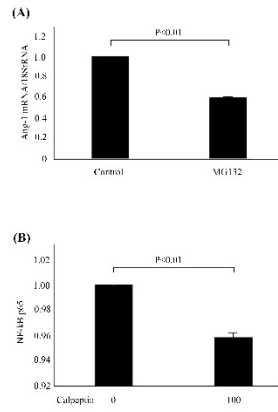
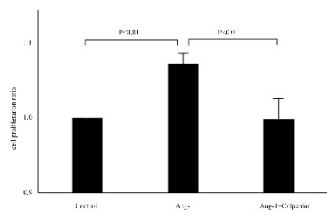


FIGURE 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Uesugi H, Takei Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Highly aggressive plasmablastic neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunopharmacol.	6. 最初と最後の頁 :213-217
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.intimp.2019.01.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Okamura M, Takei Y, Ohshima K.	4. 巻 98
2. 論文標題 Successful treatment of monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma with pralatrexate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 1301-1303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00277-018-3491-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tabata R, Tabata C	4. 巻 104
2. 論文標題 Clinical utility of the CD10+/HLA-DR+ population in bone marrow mononuclear cells from adults with immune thrombocytopenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Immunopharmacol.	6. 最初と最後の頁 108519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.intimp.2022.108519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atagi S, Daimon T, Okishio K, Komuta K, Okano Y, Minato K, Kim YH, Usui R, Tabata C, Tamura A, Kawahara M.	4. 巻 29
2. 論文標題 A randomized phase III study of docetaxel alone versus docetaxel plus S-1 in patients with previously treated non-small cell lung cancer: JMT0 LC09-01.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Thorac Cancer.	6. 最初と最後の頁 2941-2949
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.15080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------