

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09186

研究課題名(和文) 進行再発大腸癌に対する新規治療薬ヒアルロン酸合成阻害剤の作用機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the action mechanism of hyaluronic acid synthesis inhibitor, a novel therapeutic drug for recurrent colorectal cancer

研究代表者

坂本 義之 (SAKAMOTO, YOSHYUKI)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60361010

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)：本研究は、大腸癌細胞の増殖において低酸素誘導因子(HIF)の活性化が惹起する血管新生を、癌微小環境内のヒアルロン酸合成阻害を介して制御する機序を解明し、ヒアルロン酸合成阻害剤を応用した新規抗癌剤の開発を目指すことを目的とした。種々の濃度で培養したヒト大腸癌細胞株で、低酸素誘導因子(HIF1-)と血管新生関連因子の発現変動をリアルタイムPCR法・Western blot法で解析したが有意な結果は得られなかった。そのため、それらのヒアルロン酸合成阻害効果が大腸癌の浸潤を抑制するということの確認に至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、大腸癌細胞の増殖において低酸素誘導因子(HIF)の活性化が惹起する血管新生を、癌微小環境内のヒアルロン酸合成阻害を介して制御する機序を解明し、ヒアルロン酸合成阻害剤を応用した新規抗癌剤の開発を目指すことを目的とした。既に分子標的薬であるベバシズマブ(VEGF阻害剤)が大腸癌に対して強力な抗癌作用に繋がるのが臨床の場で証明されているが、血栓症や消化管穿孔などの致死的な副作用を有する欠点が知られており、副作用の無い血管新生阻害剤の開発は大腸癌治療にとって急務である。HIFを介したシグナル伝達にヒアルロン酸が与える重要性が解明されれば、新規抗癌剤開発を開発する一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to elucidate the mechanism by which angiogenesis induced by activation of hypoxia-inducible factor (HIF) in colon cancer cell growth is regulated through inhibition of hyaluronan synthesis in the cancer microenvironment, and to develop novel anticancer agents based on hyaluronan synthesis inhibitors. In human colon cancer cell lines cultured at various concentrations, expression changes of hypoxia-inducible factor (HIF1-) and angiogenesis-related factors were analyzed by real-time PCR and Western blotting, but no significant results were obtained. Therefore, we could not confirm that their inhibitory effect on hyaluronan synthesis suppressed colon cancer invasion.

研究分野：消化器外科

キーワード：低酸素誘導因子 ヒアルロン酸合成阻害 大腸癌

1. 研究開始当初の背景

本研究は、大腸癌細胞の増殖において低酸素誘導因子 (HIF) の活性化が惹起する血管新生を、癌微小環境内のヒアルロン酸合成阻害を介して制御する機序を解明し、ヒアルロン酸合成阻害剤を応用した新規抗癌剤の開発を目指すことを目的とする。

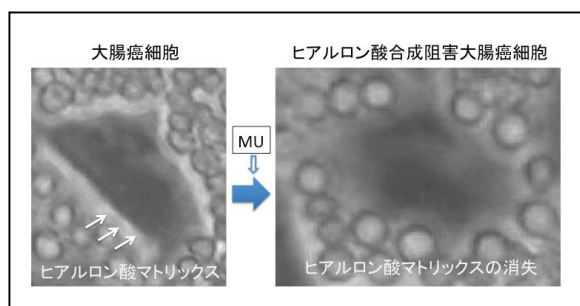
申請者らは以前、ヒアルロン酸合成阻害剤である 4-methylumbelliferone (MU) が膀胱癌細胞に対して顕著な抗癌作用を示すことを明らかにした。近年、低酸素状態が腫瘍血管新生因子を活性化することが注目されており、細胞外マトリックスで血管新生に関与しているヒアルロン酸が影響を持つと予想される。本研究によって、HIF を介した血管新生シグナル伝達にヒアルロン酸が与える重要性が解明されれば、新規抗癌剤を開発する一助となることが期待される。

2. 研究の目的

これまでの当研究室における主な研究成果

(1)申請者らは低酸素誘導因子である HIF-1 が血管新生因子である VEGF の発現を制御することを明らかにした (Genes Cells 2008)。

(2)申請者はヒアルロン酸合成阻害剤 (MU) が膀胱癌細胞 (KP1-NL) の細胞外マトリックスに存在するヒアルロン酸合成を阻害し、ヒアルロン酸合成阻害作用により抗癌作用を示すことを明らかにした (Int J Cancer 2007)。



以上のような実績と背景をもとに、申請者は「大腸癌では細胞外マトリックスに存在するヒアルロン酸が関与する微小環境の下で、癌の浸潤性増殖や腫瘍血管新生が行われている」との仮説に基づき、この分子機序を解析することで大腸癌微小環境における病態が解明され、新たな血管新生阻害剤の開発に応用できるとの考えに至った。

3. 研究の方法

ヒト大腸癌浸潤性増殖において、腫瘍内低酸素領域では癌細胞周囲のヒアルロン酸動態が腫瘍血管新生に重要であることを解明する。さらに、ヒアルロン酸合成阻害剤が腫瘍血管新生を阻害することで顕著な抗癌作用を促す機能を明らかにする。

- 1) 低酸素培養下のヒト大腸癌細胞において、細胞レベルでのヒアルロン酸、HIF-1、VEGF の発現と腫瘍血管新生の機序を解明する。
- 2) 癌細胞-間質の相互作用の機序を解明するため、大腸癌細胞株と間葉系幹細胞の共培養を行い、癌細胞の増殖におけるヒアルロン酸合成阻害剤の関与を明らかにする。
- 3) マウス異種移植モデルを用いて、個体レベルでの腫瘍内低酸素状態がもたらす癌微小環境の病態解明とヒアルロン酸合成阻害剤による制御機構を構築する。

上記 1) 2) 3) を統合して、大腸癌微小環境の病態解明とヒアルロン酸合成阻害剤による制御機構を構築する。

4. 研究成果

低酸素培養下ヒト大腸癌細胞株でヒアルロン酸と血管新生因子との関連を解明するため、種々の濃度で培養したヒト大腸癌細胞株で、低酸素誘導因子 (HIF1- α) と血管新生関連因子 (VEGF, bFGF, ephrin) の発現変動をリアルタイム PCR 法・Western blot 法で解析したが有意な結果は得られなかった。そのため、それらのヒアルロン酸合成阻害効果が大腸癌の浸潤を抑制するということの確認に至らなかった。新型コロナウイルス感染拡大の影響もあり、実験計画の進行に遅延を認めたため、ヒアルロン酸合成阻害効果を十分に確認するまでには到達できなかった。そのため、それらのヒアルロン酸合成阻害効果が大腸癌の浸潤を抑制するということの確認に至らなかった。今後は引き続き実験を行い、MU のヒアルロン酸合成阻害効果を確認した上で、ヌードマウスの皮下に大腸癌細胞を移植して大腸癌腫瘍結節を形成させ、MU 投与による大腸癌腫瘍中における HA 合成阻害効果、腫瘍増大阻害効果を検討する予定である。

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 0件）

1. 著者名 Yoshiyuki Sakamoto , Hajime Morohashi , Takuya Miura , Shinji Tsutsumi , Seiji Takahashi , Kimiaki Hiramata , Taiichi Wakiya , Kenichi Hakamada	4. 巻 65
2. 論文標題 A Prospective Multicenter Phase II Study on the Feasibility and Efficacy of S-1 and Oxaliplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Disease of the colon and rectum	6. 最初と最後の頁 663-671
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/DCR.0000000000001927.	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
研究分担者	工藤 大輔 (KUDOU DAISUKE) (00587024)	弘前大学・医学研究科・客員研究員 (11101)	
研究分担者	袴田 健一 (HAKAMADA KENICHI) (30271802)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	諸橋 一 (MOROHASHI HAJIME) (30598628)	弘前大学・医学部附属病院・講師 (11101)	
研究分担者	三浦 卓也 (MIURA TAKUYA) (30722136)	弘前大学・医学部附属病院・講師 (11101)	

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
---------	---------