

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09219

研究課題名（和文）消化管癌に対するイリノテカン療法の効果増強を目指した新たな治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new treatment method aimed at enhancing the effect of irinotecan therapy for gastrointestinal cancer

研究代表者

佐伯 浩司（Saeki, Hiroshi）

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80325448

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）：我々は胃癌、大腸癌の治療に用いられる抗癌剤「イリノテカン」について研究を行った。イリノテカンはトポイソメラーゼⅠを標的とした抗癌剤である。イリノテカンを用いても効果がなかなか現れないがん患者さんに対してどのようなアプローチが適切であるかを明らかにすることを目的に検討を行った。細胞株レベルの実験結果により、多発性骨髄腫の治療に用いられるプロテアソーム阻害剤とイリノテカンを同時に用いることによって、イリノテカンの効果がさらにもたらされる可能性を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究によりイリノテカン治療への新しい可能性が発見された。これまでイリノテカンとプロテアソーム阻害剤を用いた治療法の開発は多くなく、いずれも投与法に問題があり、成果は得られていない。今回我々のアプローチは科学的根拠に基づいたものであり、さらなる検討、解明を行うことにより、イリノテカン療法の新たなアプローチが開発できると考えている。

研究成果の概要（英文）：We conducted research on the anticancer drug "irinotecan" used for the treatment of gastric cancer and colorectal cancer. Irinotecan is an anticancer drug that targets topoisomerase I. The purpose of this study was to clarify what kind of approach is appropriate for cancer patients who do not respond even if irinotecan is used. The results of cell line-level experiments have revealed that the simultaneous use of proteasome inhibitors, which used in the treatment of multiple myeloma, and irinotecan may bring about further effects of irinotecan.

研究分野：消化管外科

キーワード：消化管癌 topoisomeraseⅠ阻害剤 ユビキチンプロテアソーム経路

1. 研究開始当初の背景

イリノテカン[®]は切除不能進行消化器癌に対する抗癌剤として一般的に用いられている。しかしながら、その有効性は限定的であり、効果的な治療法は今のところない。

イリノテカンは topoisomerase I (topoI) 阻害剤であり、topoI による DNA 超らせん構造の修復の際に“塩基の再結合”を阻害することにより、最終的に DNA の二重鎖切断をもたらし、細胞死を誘導する。イリノテカンの耐性メカニズムについては様々なメカニズムが提唱されたが、イリノテカン投与後に topoI が分解される場合では抗腫瘍効果が低いことが報告された。我々はこの topoI 分解の分子メカニズムを詳細に検討し、報告した。TopoI 分解はユビキチンプロテアソーム経路により行われるため、プロテアソーム阻害剤との併用にてイリノテカンの効果が増強することが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、topoI 分解の機序のさらなる解明に加え、topoI 阻害剤の効果を上げる効果的な治療法の探索を行う。プロトンポンプ阻害剤によるがん薬物療法の影響について様々な報告があり、現在は多発性骨髄腫の治療に用いられている。

今回、プロテアソーム阻害剤とイリノテカンの併用療法によりイリノテカン耐性を克服できるか検討を行った。

3. 研究の方法

topoI 分解の検討：topoI-pS10 陽性細胞株にプロテアソーム阻害剤とイリノテカンの代謝産物である SN-38 を投与した際に topoI の分解に変化があるのか western blot 法を用いて解析を行う。プロテアソーム阻害剤としては臨床現場で用いられている薬剤である bortezomib、carfilzomib、ixazomib を用いる予定である。これらの薬剤は多発性骨髄腫に用いられているが、消化器癌への応用はまだされていない。

細胞死に与える検討：同細胞株にプロテアソーム阻害剤(bortezomib、carfilzomib、ixazomib)と SN-38 を投与した際に細胞死に変化があるのか検討を行う。検討方法としては MTT assay、subG0/G1 解析、clonogenic assay を行う。

ヌードマウスおよび PDX モデルマウスを用いた検討：ヌードマウスの大腿部にイリノテカン耐性癌細胞株を皮下移植し、腫瘍を作成する。その後、コントロール投与群、SN-38 単剤投与群、プロテアソーム阻害剤併用投与群の 3 群に分け、それぞれにおける腫瘍の増殖スピード、腫瘍量、マウスの体重変化およびマウス生存期間を測定する。また、腫瘍を摘出し、それぞれにおける topoI 発現量、topoI-pS10 発現量を解析する。また、実際の臨床検体から得た癌細胞をマウスに投与し、PDX モデルを作成する。この作成した PDX モデルに SN-38 とプロテアソーム阻害剤を投与し、腫瘍作成のスピード、腫瘍量、マウスの体重および生存期間を測定する。ヌードマウスモデルと同様に、免疫組織化学染色にて topoI 発現、topoI-pS10 発現を検討する。

4 . 研究成果

topoI 分解の検討：

今回、本研究では大腸癌細胞株 HCT-15、HCT-116、DLD-1 を用いた。イリノテカン投与の検討において、HCT-15 と DLD-1 は耐性株であり、HCT-116 は感受性株であった。イリノテカン単独投与では、HCT-15 と DLD-1 では topoI の分解を認め、HCT-116 では分解を認めなかった。

これらにプロテアソーム阻害剤である bortezomib、carfilzomib、ixazomib を加えて検討すると、HCT-15 と DLD-1 において topoI 分解は認められなくなった。プロテアソーム阻害剤を加えることにより、予想通り topoI 分解が抑制できた。

細胞死に与える影響：

つづいて、HCT-15、DLD-1 においてプロテアソーム阻害剤とイリノテカン併用が細胞死に与える影響について検討を行った。

これらの細胞はイリノテカン耐性であり、イリノテカンおよびプロテアソーム阻害剤の単独投与では、それぞれの薬剤濃度を変化させても細胞死に変化はなかった。一方で、プロテアソーム阻害剤とイリノテカン併用の検討を行った。プロテアソーム阻害剤の濃度を一定にした条件下でイリノテカン濃度を上昇させると細胞死が認められた。

イリノテカンとプロテアソーム阻害剤併用療法は大腸癌細胞株において耐性株へ細胞死を誘導することがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2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 Saeki Hiroshi, Sohda Makoto, Sakai Makoto, Sano Akihiko, Shirabe Ken	4. 巻 4
2. 論文標題 Role of surgery in multidisciplinary treatment strategies for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 490 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12364	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 Baatar Seded, Bai Tuya, Yokobori Takehiko, Gombodorj Navchaa, Nakazawa Nobuhiro, Ubukata Yasunari, Kimura Akiharu, Kogure Norimichi, Sano Akihiko, Sohda Makoto, Sakai Makoto, Tumenjargal Amartuvshin, Ogata Kyoichi, Kuwano Hiroyuki, Shirabe Ken, Saeki Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 High RAD18 Expression is Associated with Disease Progression and Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 4360 ~ 4368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-08518-2	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 Ogawa Hiroomi, Kaira Kyoichi, Motegi Yoko, Yokobori Takehiko, Takada Takahiro, Kato Ryuji, Osone Katsuya, Takahashi Ryo, Suga Kunihiko, Ozawa Naoya, Katayama Chika, Oyama Tetsunari, Shimizu Akira, Yao Takashi, Asao Takayuki, Saeki Hiroshi, Shirabe Ken	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic significance of 2-adrenergic receptor expression in patients with surgically resected colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1137 ~ 1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01645-6	査読の有無 無
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 Kuriyama Kengo, Yokobori Takehiko, Sohda Makoto, Nakazawa Nobuhiro, Yajima Toshiki, Naruse Ichiro, Kuwano Hiroyuki, Shirabe Ken, Kaira Kyoichi, Saeki Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Plasma platin3: A tumor marker in patients with non-small-cell lung cancer treated with nivolumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12272	査読の有無 無
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 Matsuoka Hiroya, Ando Koji, Swayze Emma J., Unan Elizabeth C., Mathew Joseph, Hu Quingjiang, Tsuda Yasuo, Nakashima Yuichiro, Saeki Hiroshi, Oki Eiji, Bharti Ajit K., Mori Masaki	4. 巻 15
2. 論文標題 CTDSP1 inhibitor rabeprazole regulates DNA-PKcs dependent topoisomerase I degradation and irinotecan drug resistance in colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228002	査読の有無 無
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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 須賀 邦彦(群馬大学 総合外科学), 横堀 武彦, 片山 千佳, 小澤 直也, 岡田 拓久, 大曾根 勝也, 加藤 隆二, 原 圭吾, 茂木 陽子, 佐野 彰彦, 緒方 杏一, 酒井 真, 小川 博臣, 宗田 真, 調 憲, 佐伯 浩司
2. 発表標題 肝転移を有する大腸癌におけるSTMN1の検討
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 杏一(群馬大学 総合外科学), 生方 泰成, 中澤 信博, 斉藤 秀幸, 栗山 健吾, 大曾根 勝也, 岡田 拓久, 加藤 隆二, 原 圭吾, 茂木 陽子, 佐野 彰彦, 酒井 真, 小川 博臣, 宗田 真, 調 憲, 佐伯 浩司
2. 発表標題 切除不能進行胃癌に対する化学療法と根治目的手術を組み合わせた治療戦略
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 博臣(群馬大学 外科診療センター消化管外科), 茂木 陽子, 加藤 隆二, 大曾根 勝也, 岡田 拓久, 小澤 直也, 須賀 邦彦, 片山 千佳, 宗田 真, 緒方 杏一, 酒井 真, 佐野 彰彦, 原 圭吾, 矢島 俊樹, 調 憲, 佐伯 浩司
2. 発表標題 肺転移を伴うStageIV大腸癌に対する集学的治療の成績
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 杏一(群馬大学 総合外科学), 生方 泰成, 中澤 信博, 齋藤 秀幸, 栗山 健吾, 大曾根 勝也, 岡田 拓久, 加藤 隆二, 原 圭吾, 茂木 陽子, 佐野 彰彦, 酒井 真, 小川 博臣, 宗田 真, 調 憲, 佐伯 浩司
2. 発表標題 切除不能進行胃癌に対する化学療法と根治目的手術を組み合わせた治療戦略
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中澤 信博(群馬大学 大学院総合外科), 横堀 武彦, 矢野間 透, 齋藤 秀幸, 生方 泰成, 栗山 健吾, 原 圭吾, 佐野 彰彦, 酒井 真, 緒方 杏一, 小川 博臣, 宗田 真, 調 憲, 佐伯 浩司
2. 発表標題 胃癌におけるHIKESHI発現の意義についての検討
3. 学会等名 日本胃癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤 幸滋、沖 英次、佐伯 浩司、Ajit Bharti、森 正樹
2. 発表標題 Topoisomerase I分解機構から見たtopoisomerase I阻害剤性への克服
3. 学会等名 第52回 制癌剤適応研究会
4. 発表年 2019年

〔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	安藤 幸滋 (Ando Koji) (20608864)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	沖 英次 (Okii Eiji) (70380392)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

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