

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：34401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06186・19K21291

研究課題名（和文）DLL3関連大腸癌における新規創薬開発を目指した基盤構築研究

研究課題名（英文）Basic research aimed to develop new drugs for DLL3-related colorectal cancer

研究代表者

濱元 宏喜（Hamamoto, Hiroki）

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：60825818

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、DLL3を標的とした大腸癌に対する新規抗がん剤の治療適応の可能性について検討することを目的とし、主に臨床検体を用いた免疫染色による研究と細胞株を用いた研究を施行した。米国の腫瘍に関する遺伝子データベースにおいて、今回、治療のターゲットとなるDLL3遺伝子は腫瘍部で強発現している可能性が示唆されていたが、臨床検体を用いた検討では腫瘍部特異的に強発現する症例は認めなかった。また、細胞株を用いた検討ではDLL3遺伝子がアポトーシスに関与する可能性は示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、2019年に肺小細胞癌に対する一次治療後の維持療法として DLL3遺伝子を標的とした新規抗腫瘍薬を評価する第3相試験（MERU試験）の結果が公表され、治療群はプラセボ群と比較して生存期間の延長が認められず、臨床試験は中止となった。このことは我々が研究対象としていたDLL3遺伝子を標的とした新規抗腫瘍薬の大腸癌治療への応用に関する研究に影響を及ぼした。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the study was to investigate the possibility of therapeutic indication of a new anticancer drug for colorectal cancer targeting DLL3, and mainly conducted immunostaining studies using clinical specimens and studies using cell lines. In the US gene database for tumors, it was suggested that the DLL3 gene was the therapeutic target because of strongly expression in the tumor site compared to non-tumor site, but in the study using clinical specimens, it was not strongly expressed specifically in the tumor site. However, the studies using cell lines suggested that the DLL3 gene may be involved in apoptosis.

研究分野：大腸癌

キーワード：DLL3 大腸癌

1. 研究開始当初の背景

近年、進行大腸癌に対する化学療法で比較的良好な治療成績が報告されている(切除不能大腸癌で生存平均 31.0 か月)。RAF 遺伝子変異大腸癌のように大腸癌治療に関する個別化治療は発展してきているが、進行癌に関しては根治には至らないことも多く、更なる治療法の開発が必要である。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、Notch 受容体抑制型リガンドである Delta-like3(DLL3)に関して特に肝細胞癌において研究をすすめてきたが、消化器癌に関してはこれまでほとんど報告がなかった。2017 年に DLL3 遺伝子を標的とした新規抗腫瘍薬が再発肺小細胞癌に対して治療効果を認める第 1 相試験の報告がなされた。また、TCGA という米国ゲノムデータベースで大腸癌は正常大腸粘膜よりも DLL3 遺伝子が有意に強く発現していることが示されており、DLL3 遺伝子を標的とした新規薬剤の大腸癌治療への応用が可能かどうか基礎実験から検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 大腸癌臨床検体において DLL3 遺伝子を免疫染色し、非腫瘍部/腫瘍部での DLL3 の発現と臨床病理学的特徴を検討する

(2) DLL 陽性大腸癌細胞株を用いて、DLL3 遺伝子発現をノックダウンさせることで細胞生存率に差がでるかを確認する

(3) DLL3 陽性大腸癌細胞株を用いて、DLL3 遺伝子発現をノックダウンさせることで細胞死がどの経路で起こっているかを確認する

4. 研究成果

(1) 大腸癌臨床検体を用いて DLL3 遺伝子を免疫染色施行したが、非腫瘍部/腫瘍部での DLL3 の発現に免疫染色上は明らかな差を認めなかった。

(2) DLL 陽性大腸癌細胞株において、DLL3 ノックダウンすることで有意に細胞生存率が低下することが確認できた(次頁 図 1)。

(3) DLL 陽性大腸癌細胞株において、DLL3 ノックダウンすることでカスパーゼ活性化を認めた(次頁 図 2)。

今回、DLL3 遺伝子を標的とした新規抗腫瘍薬が再発肺小細胞癌に対して治療効果を認める第 1 相試験の報告がなされたことをきっかけに大腸癌治療への応用を基礎実験から検証を試みていた。しかし、2019 年に肺小細胞癌に対して白金製剤を用いた化学療法による一次治療後の維持療法として DLL3 遺伝子を標的とした新規抗腫瘍薬を評価する、無作為化・二重盲検・プラセ

ボ対照第 3 相試験 (MERU 試験) の結果が公表され、治療群はプラセボ群と比較して生存期間の延長が認められず、臨床試験は中止となった。このことは大腸癌治療への応用を検討していたわれわれの研究の推進に大きく影響した。大腸癌に対する DLL3 遺伝子を標的とした新規抗腫瘍薬の治療可能性を検討していき、細胞レベルで DLL3 遺伝子が細胞死に関連している可能性は示唆されたが、臨床検体を用いた検討では非腫瘍部/腫瘍部では発現に差を認めず、腫瘍特異的に DLL3 発現は認められなかった。

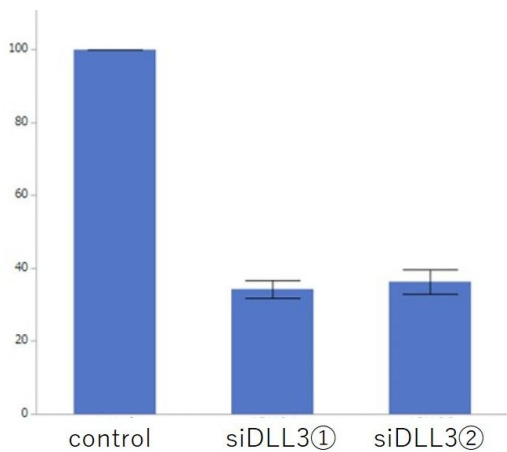


図 1

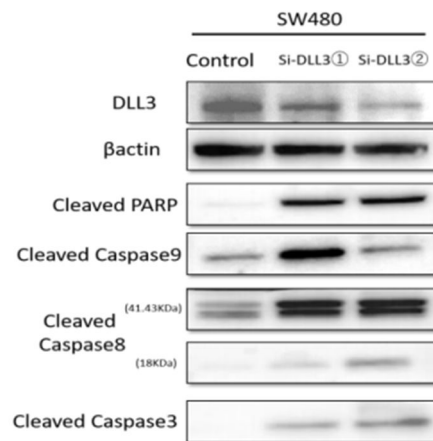


図 2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------