

自己評価報告書

平成23年 4月28日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20591848

研究課題名(和文) ナノパーティクル BCG による副作用のない膀胱療法の開発

研究課題名(英文) Development of less-side effect intravesical nanoparticle BCG therapy

研究代表者

盛 和行 (MORI KAZUYUKI)

弘前大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40266903

研究分野：泌尿器科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：BCG、ナノパーティクル BCG、膀胱癌、直接効果

1. 研究計画の概要

非浸潤性膀胱癌に対する BCG 療法は有効な治療法であるが、BCG 生菌感染に由来する副作用の問題が依然残存している。申請者は BCG を物理的に破壊し菌体成分とすることにより、効果は生菌と同等で副作用の少ない新たな BCG をつくることを目指してきた。本研究ではこのナノパーティクル BCG という新たな治療薬の有効性を広汎に実証することを目的とする。

2. 研究の進捗状況

(1) BCG 生菌の作用機序

対照となる生菌の日本株とコンノート株は、生細胞数低下という現象は同等であるものの、腫瘍細胞株や細胞外基質との組み合わせにより、コンノート株はアポトーシスを誘導しないなど、作用機序が異なることが明らかとなり、交替療法の有用性が示唆された。

(2) 生菌よりも優れた効果

膀胱癌細胞株 5637 細胞に対して、ナノパーティクル BCG は BCG 生菌よりも生細胞数低下効果が有意に高いことが明らかとなった。

(3) 生菌とは異なる作用機序

膀胱癌細胞株 J82 細胞、KK47 細胞に対しては、BCG 生菌と生細胞数低下効果は同等であるものの、アポトーシスは誘導せず、細胞周期にも影響を与えないことが明らかとなった。

(4) 生菌無効例への効果

KK47 細胞に対して BCG 生菌は生細胞数低下効果を示し、ナノパーティクル BCG も同等の効果があることを明らかにした。この細胞に糖転移酵素 C2GnT 遺伝子を導入した KK47C2GnT 細胞や、浸潤性膀胱癌由来の BOY 細胞、前立腺癌由来の PC-3 細胞を用いて検

討したところ、BCG 生菌は生細胞数低下効果を示さないことが明らかとなった。その一方で、これら生菌無効例に対して、ナノパーティクル BCG は生細胞数低下効果を示すことが明らかとなった。

(5) 正常繊維芽細胞への安全性

BCG 生菌は正常繊維芽細胞の増殖に影響しないことを明らかにしている。ナノパーティクル BCG も腫瘍細胞に特異的に効果を示し、正常細胞への影響はなく、安全であることが示唆された。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

これまでの研究により、ナノパーティクル BCG は、BCG 生菌と異なる作用機序で効果を発揮し、生菌無効例でも有効であることが示され、正常細胞には影響しないことが明らかとなった。このことは臨床応用上、再発例や無効例、他臓器腫瘍への応用が可能であることを示唆し、副作用の低減も示唆されることから、有効性を公汎に実証するという目的をおおむね達成できていると判断する。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 精製成分の効果検討

現在、ナノパーティクル BCG からさらに精製した成分を用いて検討中である。より効果が高ければ、その構造や化学的性質が明らかである点からより早期の治療薬開発が可能である。

(2) 個別医療

BCG 生菌の投与後の効果判定分子マーカーや投与前効果予測法は確立されていない。ナノパーティクル BCG を用いて、患者全血と混

合培養し、サイトカイン発現等を調べることにより、マーカーを探索する予定である。

(3)C2GnT 発現とナノパーティクル BCG

臨床的には、C2GnT 発現により BCG 生菌が無効化されることから、C2GnT が BCG 生菌の効果事前予測に有用である可能性があり、患者検体を用いてその発現を解析する。基礎的には C2GnT 発現による糖鎖構造の変化を解析し、BCG 生菌がなぜ効かないか、ナノパーティクル BCG はなぜ効くか、その分子メカニズムの詳細を解析し、新たなマーカーを探索する予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

①岩渕郁哉、盛和行(10 人中 2 番目)、大山力(10 番目)他、膀胱癌における尿テロメラーゼ活性簡易測定法の有用性、泌尿器科紀要、56(10), 551-7 (2010)、査読有

②盛和行、大山力、治療 膀胱内注入療法 BCG、日本臨床、68(Suppl 4), 323-326 (2010)、査読有

③米山高弘、大山力(11 人中 2 番目)、盛和行(7 番目)他、Low-dose instillation therapy with bacille Calmette-Guérin Tokyo 172 strain after transurethral resection: historical cohort study、Urology, 71(6), 1161-5 (2008)、査読有

[学会発表] (計 5 件)

①盛和行他、ナノパーティクル BCG による直接効果の作用機序は BCG 生菌と異なる、第 48 回日本癌治療学会総会(2010. 10. 28-30)京都国際会館

②盛和行他、日本株とコンノート株で異なる膀胱癌細胞株 KK47 に対する BCG の直接効果の作用機序、第 98 回日本泌尿器科学会総会(2010. 4. 27-30)盛岡

③米山高弘、盛和行、Post-BCG 膀胱内注入療法;BCG failure に対する治療(シンポジウム)、第 98 回日本泌尿器科学会総会(2010. 4. 27-30)盛岡

④盛和行他、BCG による直接効果の作用機序は膀胱癌細胞株により異なる、第 47 回日本癌治療学会総会(2009. 10. 22-10. 24)パシフィコ横浜

⑤盛和行他、BCG 菌株により異なる直接的抗腫瘍効果とフィブロネクチンとの相互作用、第 46 回日本癌治療学会総会(2008. 10. 30-11. 1)名古屋国際会議場

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]