

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07661

研究課題名(和文) 膵星細胞抑制薬とナノ粒子の組み合わせにより間質障壁を打破する新規膵癌治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of novel treatment for pancreatic cancer to break through the fibrotic barrier by combining pancreatic stellate cell inhibitors with nanoparticles

研究代表者

江上 拓哉 (EGAMI, Takuya)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：40507787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌では間質細胞である膵星細胞(Pancreatic Stellate Cells: PSC)が癌間質相互作用により癌細胞の浸潤や転移を促進し、薬剤送達性の低下や治療抵抗性にも関与していると考えられている。本研究ではPSC抑制薬とナノ粒子を用いた薬物送達システム(Drug Delivery System: DDS)との組み合わせにより、膵癌間質を標的とした新規膵癌治療薬を開発した。まずNano-ICGがICGに比べより膵臓腫瘍組織に選択的に長時間蓄積することを示し、このDDSにPSCのオートファジー阻害剤であるクロロキンを封入し投与することで抗癌剤の抗腫瘍効果を高めることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、Nano-ICGにPSCのオートファジー阻害剤であるクロロキンを封入し投与することで、抗癌剤の抗腫瘍効果を高めることに成功した。さらに、Nano-ICGは、播種性結節に高い集積を示した。PDACと診断された患者の多くは転移をきたしていることを考えると、今回開発した薬剤が膵癌治療に極めて有益であり社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic stellate cells (PSCs), which are stromal cells in pancreatic cancer, are thought to promote cancer cell invasion and metastasis through cancer-stromal interactions, and are also thought to be involved in impaired drug delivery and therapeutic resistance. In this study, we developed a novel pancreatic cancer drug targeting the pancreatic cancer stroma by combining a PSC inhibitor with a nanoparticle-based drug delivery system (DDS). First, Nano-ICG was shown to selectively accumulate in pancreatic tumor tissue for a longer period of time than ICG, and the DDS encapsulated chloroquine, an autophagy inhibitor of PSC, was successfully administered to enhance the anti-tumor effect of the anti-cancer drug.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ナノ粒子 膵星細胞 膵癌 間質 治療抵抗性 薬剤送達

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵管腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma)は5年生存率がわずか9%と極めて予後不良な疾患である。また膵癌の多くは進行期で診断され、切除不能例に対しては化学療法が適応となる。手術可能な症例についても多くは術前化学療法の適応となる。しかし、化学療法の効果は十分ではなく、PDACの予後を改善するための新しい治療戦略の開発は急務である。

膵癌の間質構成成分である膵星状細胞(PSCs)は、膵臓癌が化学療法に抵抗性を示す主な原因の一つと考えられている。また、腫瘍微小環境において活性化したPSCは、膵癌細胞(PCC)の浸潤・転移能を高めるとされている。したがって、PSCsの活性化を調節することは、PDACの予後を改善するための有望な治療戦略である。

我々はこれまでに、マウスPDACモデルにおいて、ライソゾーム阻害剤であるクロロキンをを用いたPSCのオートファジー阻害によるPSC活性化の抑制と、クロロキンによる腫瘍進行の緩和を報告してきた。しかし、クロロキンの長期使用は、臨床では網膜症や心臓合併症などの副作用を引き起こすことが問題である。この問題を克服するために、ポリマーヤリポソームなどのナノテクノロジーを用いた様々な腫瘍特異的な薬剤送達システム(DDS)が出現している。

2. 研究の目的

本研究では、クロロキンを封入したDSSを用いてPSCsを処理することで、PSCの活性化を効率よく抑制する、膵癌の新規治療薬を開発することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) ナノ粒子(Nano-CQ)が膵癌組織内に送達されることの確認

ナノ粒子にインドシアニンググリーン(ICG)を封入しマウスの尾静脈に投与し、経時的な組織への蓄積を評価する。

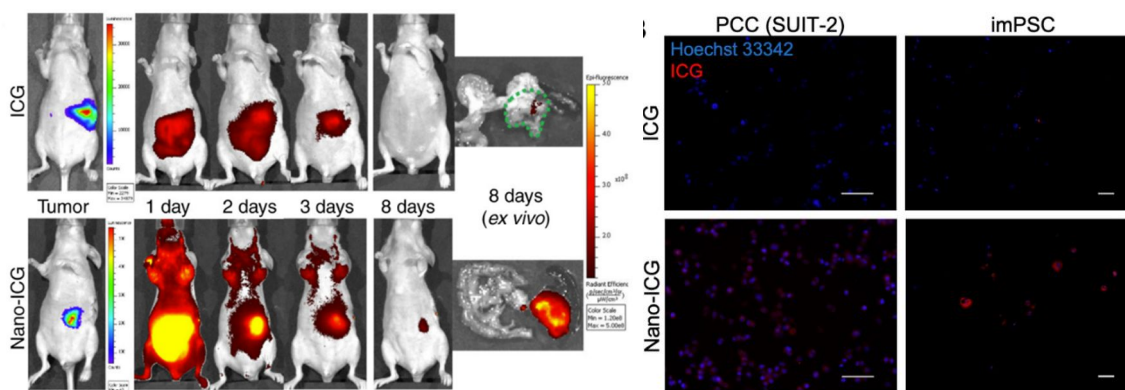
(2) Nano-CQを用いたマウス治療実験

膵同所移植マウスモデルを用いて、Nano-CQやCQをゲムシタピンと併用する治療実験を行った。腫瘍のサイズや重さを評価した。また間質の制御に関してはSMAの免疫染色で評価した。

4. 研究成果

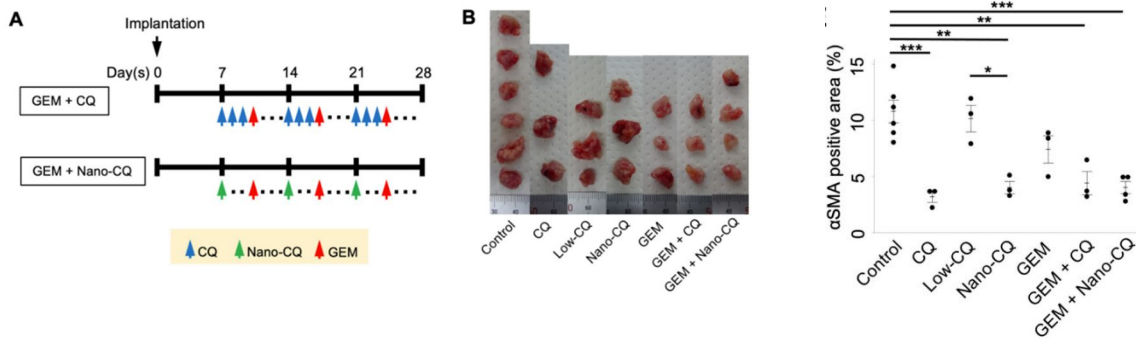
(1) 膵癌組織に特異的に送達可能なナノ粒子の薬物動態の検討

ナノ粒子にインドシアニンググリーン(ICG)を封入しマウスの尾静脈に投与し、経時的な組織への蓄積を評価した。Nano-ICGはICGに比べ長期にわたり体内に残留し、投与8日後にも膵癌組織にとどまっていた。また、ナノ粒子は膵癌細胞ではなくSMA陽性のPSCsに集積していることが確認された。これらのことから、ナノ粒子に封入し薬剤を投与することでより長期にわたり標的とするPSCsに効果が持続する可能性が示唆された。



(2) Nano-CQ を用いたマウス治療実験

統計学的な有意差は見られなかったものの、Nano-CQ とゲムシタピン併用群では無治療群に比べて腫瘍サイズが小さい傾向にあった。また Nano-CQ 投与群ではコントロールと比較して SMA 陽性領域は優位に減少した。またナノ粒子を用いて投与することで、低用量でも間質を抑制することが可能であった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Guan Weiyu, Nakata Kohei, Sagara Akiko, Iwamoto Chika, Endo Sho, Matsuda Ryota, Matsumoto Sokichi, Ikenaga Naoki, Shindo Koji, Moriyama Taiki, Onishi Hideya, Ohuchida Kenoki, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 ERAP2 is a novel target involved in autophagy and activation of pancreatic stellate cells via UPR signaling pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 9～19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pan.2021.09.012	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 Matsumoto Sokichi, Nakata Kohei, Sagara Akiko, Guan Weiyu, Ikenaga Naoki, Ohuchida Kenoki, Nakamura Masafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Efficient pre-treatment for pancreatic cancer using chloroquine-loaded nanoparticles targeting pancreatic stellate cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 633
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.12894	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 Sagara Akiko, Nakata Kohei, Yamashita Tomohiro, Guan Weiyu, Zhong Pingshan, Matsumoto Sokichi, Endo Sho, Iwamoto Chika, Shindo Koji, Ikenaga Naoki, Moriyama Taiki, Ohuchida Kenoki, Mizumoto Kazuhiro, Nakamura Masafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 New high-throughput screening detects compounds that suppress pancreatic stellate cell activation and attenuate pancreatic cancer growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 1071～1080
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pan.2021.04.002	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松本奏吉、仲田興平、伊達聡美、関維雨、相良亜希子、池永直樹、大内田研宙、中村雅史
2. 発表標題 膵癌に対するナノ粒子DDSの有用性の検討
3. 学会等名 第57回九州外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相良亜希子、仲田興平、鐘坪杉、池永直樹、大内田研宙、水元一博、中村雅史
2. 発表標題 抗ヒスタミン薬Azelastinelは隣星細胞の活性化を抑制する
3. 学会等名 第57回九州外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相良亜希子、仲田興平、山下智大、関維雨、松本奏吉、伊達聡美、池永直樹、大内田研宙、大塚隆生、中村雅史
2. 発表標題 隣星微小環境の制御に着目した新規隣星治療薬剤の探索
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本奏吉、仲田興平、関維雨、相良亜希子、池永直樹、大内田研宙、大塚隆生、中村雅史
2. 発表標題 ナノ粒子DDSを用いた新規隣星細胞活性化抑制剤の開発
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsumoto S, Nakata K, Ikenaga N, Date S, Guan W, Sagara A, Ohuchida K, Ohtsuka T, Nakamura M
2. 発表標題 Efficient Targeted Therapy for Pancreatic Cancer Using Nanosystem and Focusing on the Suppression of Pancreatic Stellate Cell Activation
3. 学会等名 14th World Congress of International Hepeto-Pancreato-Biliary Association (国際学会)
4. 発表年 2020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	堀岡 宏平 (HORIOKA Kohei) (10783699)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	
研究分担者	仲田 興平 (NAKATA Kohei) (30419569)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	池永 直樹 (IKENAGA Naoki) (90759755)	九州大学・大学病院・助教 (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
---------	---------