

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16307

研究課題名(和文) スキルス胃癌に対するANGPTL4を標的した新たな治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of a novel strategy targeting ANGPTL4 for scirrhous gastric cancer

研究代表者

馬場 耕一 (Baba, Koichi)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：20817233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：悪性度の高い癌腫であるスキルス胃癌細胞に対し、糖や脂質代謝を調整するANGPTL4が腫瘍の悪性度や腹膜播種形成に関与しているという我々の研究結果から、ANGPTL4を標的とした新たな胃癌治療法の開発を目指した。ANGPTL4は分泌タンパクであるため、中和抗体を作製し、その腫瘍増殖抑制効果を検証した。しかし、予想されるような腫瘍抑制効果が得られず、期待した研究成果が得られていない。他癌腫でANGPTL4の腫瘍への影響を検証し、中和抗体が腫瘍抑制に効果があるかどうかを検証中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん薬物療法が発達した現在においても腹膜播種を来したスキルス胃癌の生命予後は1年程度とされている。ANGPTL4に注目した新たな治療戦略が確立されれば、スキルス胃癌の治療成績の向上に寄与できると考えた。しかし、ANGPTL4の中和抗体作製に時間を要し、また、作製した中和抗体による研究成果も期待するような結果が得られなかった。

研究成果の概要(英文)：Based on our findings that ANGPTL4, which modulates glucose and lipid metabolism, is related to tumor aggressiveness and peritoneal dissemination for scirrhous gastric cancer, we aimed to develop a novel strategy of gastric cancer targeting ANGPTL4. Since ANGPTL4 is a secreted protein, we generated a neutralizing antibody and validated its tumor growth inhibitory effect. However, the expected tumor suppressive effect was not achieved, and the expected results of the research have not been obtained. We are currently examining the effect of ANGPTL4 in other cancer cell to see if neutralizing antibodies are effective in tumor suppression.

研究分野：外科学

キーワード：胃癌 腹膜播種 ANGPTL4

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スキルス胃癌は腹膜播種を高頻度に来す悪性度の高い癌腫の一つであり、腹膜播種を来した場合、化学療法が発達してきた現在でも、治療抵抗性であり、新たな治療方法・治療戦略の開発が望まれる癌腫の一つである。

我々は、マウス腹膜播種モデルにおいて、低酸素誘導因子(Hypoxia induced factor:HIF)-1 α が腹膜播種形成に必須の因子であることを報告した(Miyake et al. Int J Oncol 2013)。また、HIF-1の下流遺伝子である、アンギオポエチン様タンパク4(Angiopoietin like 4 protein; ANGPTL4)がスキルス胃癌細胞株において、非スキルス胃癌細胞株に比し有意に高発現しており、その発現抑制により、腫瘍形成・腹膜播種形成が抑制されることを報告した(Baba et al. Sci Rep 2017)。そのため、ANGPTL4を標的とした治療を確立することにより、新たな治療戦略となることを期待した。

2. 研究の目的

本研究ではANGPTL4に対する中和抗体を作製し、基礎的研究において、ANGPTL4に対する中和抗体の腫瘍増殖抑制効果や腹膜播種形成抑制効果を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

ANGPTL4の中和抗体を作製し、腹膜播種高頻度形成胃癌細胞株の中で、ANGPTL4高発現細胞株(58As9/44As3)にin vitroで投与し、細胞増殖能、細胞浸潤能/遊走能、anoikis耐性能を解析する。また、上述のようにすでに作成済みである58As9のANGPTL4安定ノックダウン細胞株と比較し、同様の結果が得られることを検証する。

スキルス胃癌細胞株(58As9/44As3)のマウス皮下腫瘍モデルおよびマウス腹膜播種モデルを作成し、ANGPTL4中和抗体を投与することで、腫瘍増殖能、腹膜播種形成能の抑制効果を検証する。それに至る前に、ANGPTL4中和抗体のマウスにおける安全性を検討する。

4. 研究成果

まずANGPTL4の中和抗体作製を目指した。マウス脾臓法による抗体作製を開始したが、抗体作製を行った経験がなく、ハイブリドーマの作製もうまくいかなかった。そのため自己での抗体作製は困難と判断し、企業へ依頼し、中和抗体作製を行った。

抗体は作製したものの、研究成果にはつながっていない。以前の研究結果では、スキルス胃癌細胞株(58As9/44As3)のANGPTL4ノックダウン(-KD)株では、低酸素状態でのANGPTL4発現はほぼ抑制されたが、スキルス胃癌細胞株への中和抗体投与によるANGPTL4産生抑制効果は限定的であった(Fig.1)。

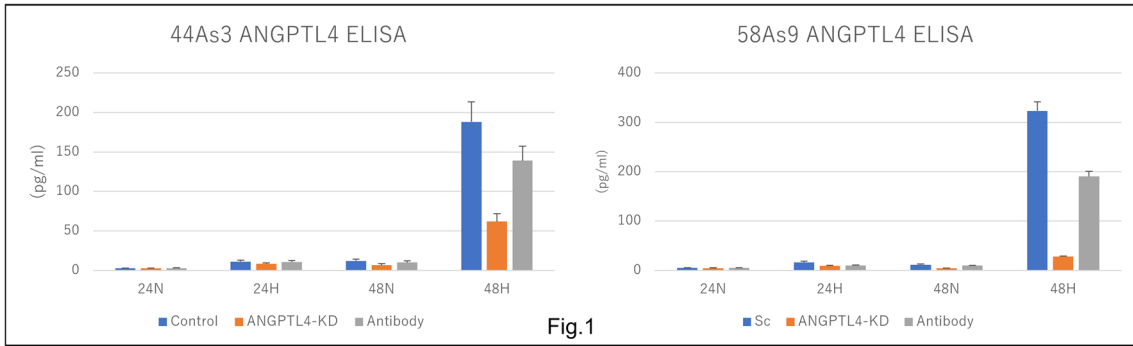


Fig.1

その影響が強いと考えられるが、中和抗体投与によるスキルス胃癌細胞株の腫瘍増殖抑制効果は見られておらず、次の段階の研究につながられていない状態である (Fig.2)

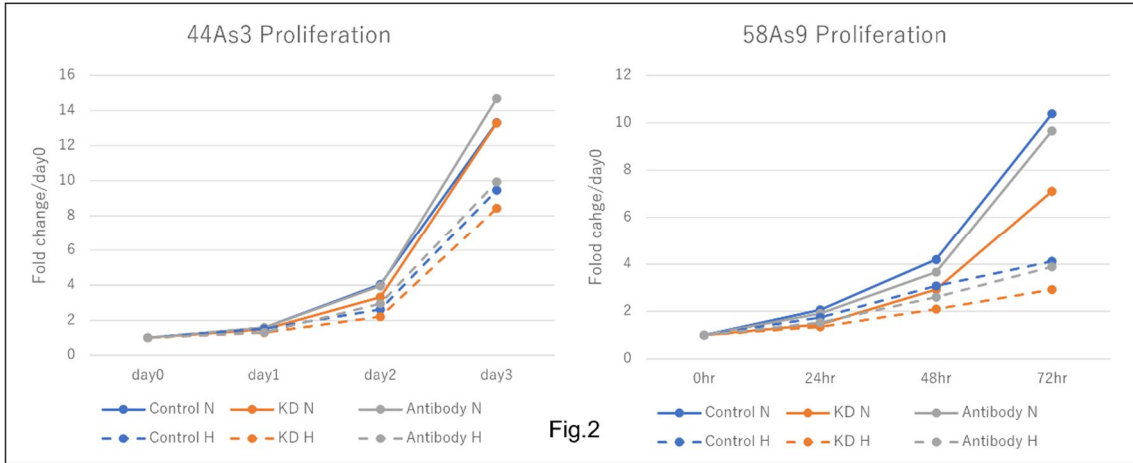


Fig.2

以上の結果より、期待したような結果となっておらず、論文発表はもとより、学会発表もできていない状態である。

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
研究協力者	北島 吉彦 (Kitajima Yoshihiko)		

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