

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16435

研究課題名(和文) PIP化合物による肝胆膵癌の微小管ダイナミックスを標的とした新規治療ツールの開発

研究課題名(英文) Development of new therapeutic tools targeting microtubule dynamics of hepatobiliary pancreatic cancer with PIP compounds

研究代表者

渡辺 亮 (Watanabe, Akira)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60738847

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)：In vitroでの検討：肝胆膵癌細胞株に対してSTMN1標的PIP化合物の投与により癌細胞の増殖能、浸潤能を抑制することを証明した。さらに、STMN1標的PIP化合物とパクリタキセル(抗癌剤)の併用によりPIP化合物と抗がん剤の併用により、抗腫瘍効果の相乗的な上昇を得ることができた。In vivoでの検討：膵癌細胞株を用いてマウスの皮下腫瘍モデルを作成した。STMN1標的PIP化合物の投与にて腫瘍の縮小効果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は難治性である肝胆膵癌の増殖・進行におけるKey factorとしてStathmin (STMN)に着目した。STMN1は多くの悪性腫瘍で発癌、腫瘍増殖、予後予測に有用であることが証明されている。この背景をもとに、STMN1を標的とした新規の治療手法の確立を目的とした。ピロールイミダゾームポリアミド(PIP)化合物は本邦で開発された任意の遺伝子の発現を特異的に抑えることができる次世代の抗がん化合物である。PIP化合物を利用してSTMN1を抑制し、その効果により肝胆膵癌に対する抗腫瘍効果を証明することができ、肝胆膵癌におけるSTMN1に対する新規治療の開発に繋がる研究成果となった。

研究成果の概要(英文)：In vitro study: It was demonstrated that administration of STMN1 target PIP compound to hepatobiliary pancreatic cancer cell line suppresses the growth ability and infiltration ability of cancer cells. Furthermore, the combined use of the STMN1 target PIP compound and paclitaxel (anticancer agent) was able to obtain a synergistic increase in the antitumor effect by the combined use of the PIP compound and the anticancer agent. In vivo study: A mouse subcutaneous tumor model was created using a pancreatic cancer cell line. The tumor shrinkage effect could be obtained by administration of the STMN1 target PIP compound.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：STMN1 PIP化合物 抗腫瘍効果 増殖能 肝胆膵癌

### 1. 研究開始当初の背景

我が国の悪性腫瘍の部位別死亡数において、膵癌は4位、肝癌は5位、胆道癌は6位と上位を占めている。また、5年生存率に関しては、肝癌36.4%、胆道癌28.0%、膵臓癌9.2%と他の癌に比較して極めて予後不良であることが報告されている(国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」)。肝胆膵癌においてはいずれも外科治療が最も効果があり根治性の高い方法であるが、切除後の再発が多いという問題点がある。また、診断時に局所進行や遠隔転移により、外科的切除が不可能な場合が多く存在する。肝胆膵癌の予後改善のためには、切除後の再発予防や、切除不能例に対する薬物療法の改善が必要であり、肝胆膵癌の進展メカニズムに則した、新規の治療の開発が重要である。

当研究室ではこれまでに Stathmin(STMN)という分子に着目し研究を進め、肝胆膵癌においても増殖・浸潤メカニズムに関する解析を進めてきた。STMNは微小管の脱重合を制御するタンパクで、図1に示すように遊離チューブリンと結合することにより、微小管の脱重合をコントロールし、細胞周期の有糸分裂を促進する機能を持っている(Molecular Biology of the Cell 4th Edition)。STMNは幾つかのバリエーションを有しており、そのバリエーションの1つであるSTMN1はoncoprotein 18とも称されており、CDH、myc、MMPsなどを制御し、発癌、増殖、浸潤など癌の進展の様々なメカニズムに関与することが報告されている(Wu W et al. Mol Cancer Res. 2014 Dec;12(12):1717-28)。当施設におけるこれまでの研究成果により、STMN1がさまざまな癌で過剰蓄積し癌進行や臨床的な予後不良と関連があり、微小管標的タキサン系抗がん剤の耐性を誘導することを報告してきた(図2)。

図1. STMNによる微小管重合の制御

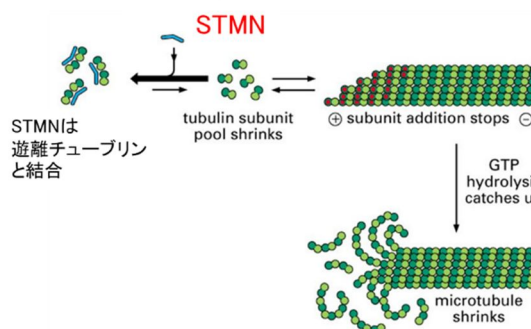


図2. 当研究室におけるSTMN1研究の実績

Cancer type	Expression in cancer	Poor Prognosis	Progression	Taxane sensitivity	Radiation resistance	Journal
Esophageal squamous cell carcinoma	✓	✓	✓	✓	✓	International Journal of Oncology 2017
Gastric cancer	✓	✓		✓		British Journal of Cancer 2017
Cholangiocarcinoma	✓	✓	✓	✓		Cancer Science 2014
Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasia	✓		✓			Oncology Letters 2017
Pancreaticobiliary maljunction	✓		✓			Journal of Surgical Oncology 2016
Breast cancer	✓	✓	✓			International Journal of Oncology 2017
Lung adenocarcinoma	✓	✓	✓			Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2017
Lung squamous cell carcinoma	✓	✓	✓	✓		Annals of Surgical Oncology 2017
Pancreatic cancer	✓		✓			Anticancer Research 2018

### 2. 研究の目的

本研究は上記背景をもとに、STMN1を標的とした新規の治療手法の確立を目的とした。ピロールイミダゾームポリアミド(PIP)化合物は本邦で開発された任意の遺伝子の発現を特異的に抑えることができる次世代の抗がん化合物である。PIP化合物を利用してSTMN1を抑制し、その効果により肝胆膵癌に対する抗腫瘍効果を証明し、肝胆膵癌におけるSTMN1に対する新規治療の開発に繋がる研究成果を示すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

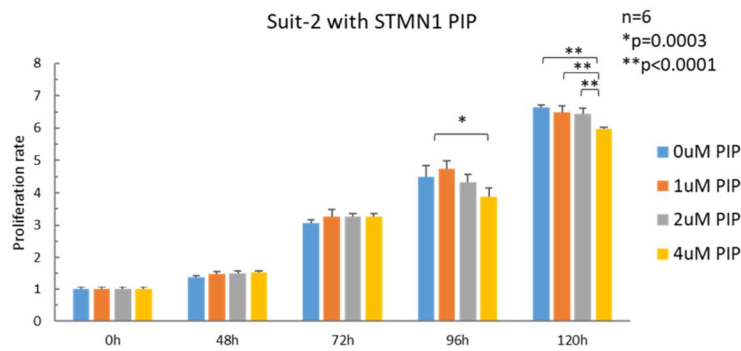
In vitroでの検討：肝胆膵癌細胞株におけるSTMN1標的PIP化合物の薬効評価  
 肝胆膵癌細胞株に対してSTMN1標的PIP化合物を添加しSTMN1発現抑制効果をRT-PCR法、Western blot法で検証し、抗腫瘍効果を増殖能アッセイで評価する。  
 STMN1標的PIP化合物とパクリタキセルの併用効果の検証を行う(Combination index)。  
 In vivoでの検討：マウスによるSTMN1特異的PIP化合物の薬効評価  
 安全性評価：STMN1特異的PIP化合物(320 mg/kg body weight)を尾静脈より週5日間、4週間投与し定期的な体重測定、外観観察、採血、重要臓器の組織学的検討により安全性を評価。

薬効試験：肝胆膵癌細胞株を用いた担癌モデルマウスに STMN1 特異的 PIP 化合物 (320 mg/kg body weight)を尾静脈より週 5 日間、12 週間投与し、PIP 化合物投与群での抗腫瘍効果をコントロール群と比較する。

図3. 膵癌細胞株Suit-2へのPIP投与

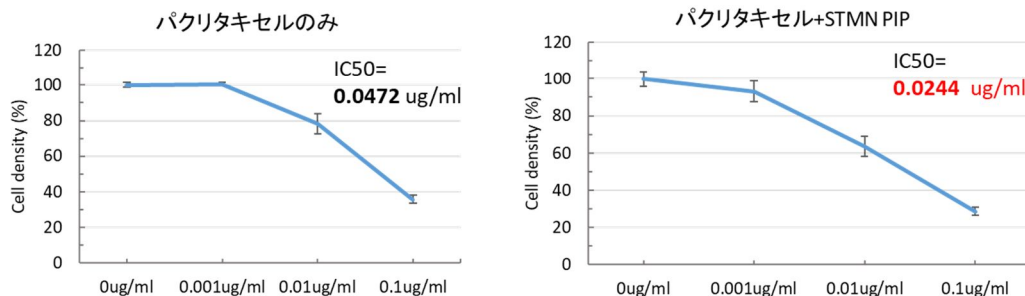
4. 研究成果

In vitroでの検討:膵癌細胞株に対して STMN1 標的 PIP 化合物の投与により膵癌細胞の増殖能を抑制することを証明した(図 3)。さらに、膵癌細胞株に対し STMN1 標的 PIP 化合物とパクリタキセル(抗癌剤)の併用により PIP 化合物と抗がん剤の併用により、抗腫瘍効果の相乗的な上昇を得ることができた(図 4)。



膵癌細胞株に対してPIP投与により増殖能が抑制された。

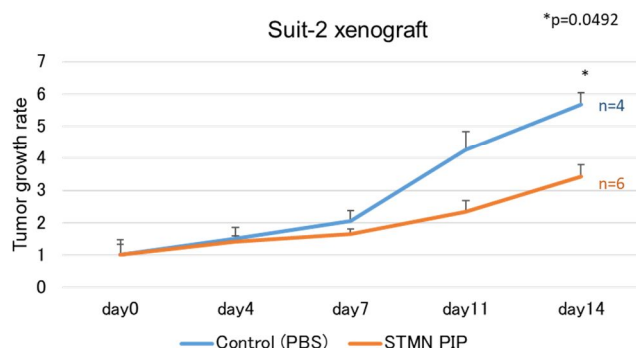
図4. 膵癌細胞株に対するパクリタキセル投与 STMN PIP投与による影響



膵癌細胞株に対してPIP投与によりパクリタキセルのIC50が低下した。(パクリタキセルの抗腫瘍効果の向上)

In vivoでの検討:膵癌細胞株を用いてマウスの皮下腫瘍モデルを作成した。STMN1 標的 PIP 化合物の投与にて腫瘍の縮小効果を得ることができた。

図5. 膵癌皮下腫瘍モデルにおける検討 STMN PIP投与による影響



STMN PIP投与により皮下腫瘍の縮小効果を示した。

以上の結果から、PIP 化合物による STMN1 を抑制により抗腫瘍効果を証明し、肝胆膵癌における STMN1 に対する新規治療の開発に繋がる研究成果を示すことができた。

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
---------	---------