

令和 5 年 5 月 27 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16960

研究課題名（和文）Glypican-1を標的とした膵癌新規治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of novel drugs for pancreatic cancer targeting Glypican-1

研究代表者

上村 直（Uemura, Sunao）

高知大学・医学部・客員助教

研究者番号：80566191

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、GPC-1を標的としたADCが膵癌の新規治療薬になり得ることを証明することを目的とし、以下の3点について検証することを目標としたが、過去の報告通り、GPC-1が膵癌にて高発現していることを手術標本の免疫組織化学染色により確認し、また、予後との関連について解析する。GPC-1にconjugateする薬剤として、Bystander killing effectのあるmonomethyl auristatin E（MMAE）の有効性を証明する。GPC1-ADCが、in vitro、in vivoにおいて膵癌に抗腫瘍効果を持つことを証明する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GPC1 が、膵癌患者における間質障壁による不十分な薬物送達を克服できる抗体の有望な標的である可能性を示した。これらの結果は、今後膵癌治療の選択肢を広げる重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a stroma-rich cancer. GPC1-ADC (MMAE) exhibited potent and unique antitumor activity in GPC1-positive PDAC PDX models, which suggests that GPC1 is a novel therapeutic target in PDAC and other stromal GPC1-positive solid tumors. These findings show that targeting GPC1 on CAF using GPC1-ADC(MMAE) is a useful approach in case of stroma-rich tumors such as PDAC.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：膵癌 GPC-1

## 1. 研究開始当初の背景

外科周術期の高血糖は術後成績を悪化させる危険因子であり、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ、周術期の高血糖をきたしやすい。一方、非糖尿病患者でも周術期に高血糖をきたすケースが多く、その現象は外科的糖尿病と呼ばれている。近年周術期に高血糖をきたした場合、非糖尿病患者に比べて、術後有害事象の発生率や致死率が優位に高いことが報告されている。具体的には、非糖尿病患者の3分の2以上が周術期に高血糖をきたし、その場合の術後致死率は糖尿病患者の2倍になるとの報告もある。これらの情報に鑑みれば、厳格な周術期血糖管理は、糖尿病患者よりむしろ手術患者の4分の3を占める非糖尿病患者にとって必要不可欠であると考えられる。しかし、これまでの研究では厳格な血糖管理に伴う低血糖発作の回避に至っておらず、そのブレークスルーに向けた研究が強く望まれている。

これまでの従来法による血糖管理では困難であった低血糖発作のない厳格な周術期血糖管理を、人工膵臓を用いて可能にした。2014年に人工膵臓関連協議会を立ち上げ、2016年度の診療報酬改定において、人工膵臓療法の処置区分として、3500点/日(3日間限度)で保険収載された。本研究で使用するベッドサイド型人工膵臓(STG-55、日機装社、東京)は、持続採血によって血糖値を連続モニターし、設定血糖値に合わせて、インスリン・グルコースを自動的に調整注入する closed-loop 式装置である。この装置を用いることで本研究の目的に沿った研究が可能となる。

## 2. 研究の目的

人工膵臓を活用することで、外科的糖尿病に対する低血糖発(70mg/dl以下)の無い厳格な周術期血糖管理法の開発応用を目指して、2群間の前向き比較試験を行うことである。両群とも、手術開始から術後集中治療部滞在終了までの期間(通常は1-2日間)人工膵臓を用いた血糖管理および連続血糖測定を実施する。期間内の2018年から2020年までの3年間に症例登録を完了し、以下の3点を明らかにしたい。外科的糖尿病に最適な周術期至適血糖濃度域の決定(本研究では目標血糖値を80-110mg/dlに設定したA群と110-140mg/dlに設定したB群の2群に分別され、疾患別・術式別にランダムに登録が行われる)、外科的糖尿病増悪サイクルの糖毒性バイオマーカーの同定および糖毒性に対する人工膵臓による治療効果の判定、医療経済効果(入院コストの削減など)も検証する。

## 3. 研究の方法

予定された消化器外科手術症例を対象とし、目標血糖値を80-110mg/dlに設定したA群と110-140mg/dlに設定したB群の2群に無作為割り付けを行う。手術開始から集中治療室退室までの2日間、人工膵臓療法を用いて血糖管理を行った。術後合併症および炎症の程度についてサイトカイン、糖毒性バイオマーカーを測定した。

## 4. 研究成果

2群間の背景因子に有意差は認めず、両群とも良好な血糖値達成が可能であった。また、両軍に低血糖発作は認めなかった。近年周術期の血糖管理においては高血糖や低血糖のみならず、血糖変動についても注目されており、周術期人工膵臓療法を行うことで両群とも安定した血糖管理ができたことも結果に影響していることが考慮された。これらの内容は2021年千葉県浦安市で開催された第59回日本事項臓器学会大会のパネルディスカッションにおいて発表された。これらの結果に基づき英語論文を投稿準備中である。本研究により

非糖尿病患者の外科糖尿病に対する周術期血糖管理の指摘血糖濃度域が明らかにされた意義は大きく、本研究結果は今後臨床現場における周術期血糖管理において重要な役割を果たすことが期待される。

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 1件）

1. 著者名 Yokota Keiichiro, Serada Satoshi, Tsujii Shigehiro, Toya Keisuke, Takahashi Tsuyoshi, Matsunaga Takashi, Fujimoto Minoru, Uemura Sunao, Namikawa Tsutomu, Murakami Ichiro, Kobayashi Shogo, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro, Hanazaki Kazuhiro, Naka Tetsuji	4. 巻 20
2. 論文標題 Anti-Glypican-1 Antibody drug Conjugate as Potential Therapy Against Tumor Cells and Tumor Vasculature for Glypican-1 Positive Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1713 ~ 1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-21-0015	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 Munekage Eri, Serada Satoshi, Tsujii Shigehiro, Yokota Keiichiro, Kiuchi Keita, Tominaga Kenji, Fujimoto Minoru, Kanda Mizuki, Uemura Sunao, Namikawa Tsutomu, Nomura Taisei, Murakami Ichiro, Hanazaki Kazuhiro, Naka Tetsuji	4. 巻 23
2. 論文標題 A glypican-1-targeted antibody-drug conjugate exhibits potent tumor growth inhibition in glypican-1-positive pancreatic cancer and esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 939 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2021.07.006	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 Uemura Sunao, Sugiura Teiichi, Okamura Yukiyasu, Ito Takaaki, Yamamoto Yusuke, Ashida Ryo, Hanazaki Kazuhiro, Uesaka Katsuhiko	4. 巻 29
2. 論文標題 Adverse effects of prolonged postoperative hospital stay on long-term survival of pancreatic adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Cancer Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 11 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4993/acrt.29.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横田 啓一郎, 世良田 聡, 辻井 茂宏, 遠矢 圭介, 高橋 剛, 藤本 穰, 上村 直, 並川 努, 村上一郎, 小林 省吾, 江口 英利, 土岐 祐一郎, 花崎 和弘, 仲 哲治
2. 発表標題 Glypican-1を標的とするADC(Antibody-drug conjugate)を用いた胆管癌の新規治療開発
3. 学会等名 第57回日本胆道学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sunao Uemura, Hironichi Maeda, Nobuhisa Tanioka, Masaya Munekeg, Tsutomu Namikawa, Kazuhiro Hanazaki
2. 発表標題 Successful conversion surgery for advanced pancreatic acinar carcinoma with a solitary dissemination after FOLFILINOX treatment: a case report
3. 学会等名 第32回日本肝胆膵外科学会・学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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