

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18487

研究課題名（和文）TLR7リガンドR848による癌骨浸潤治療法の開発

研究課題名（英文）TLR7 Ligand R848 for the Treatment of Cancer Bone Invasion

研究代表者

馬目 瑶子（Manome, Yoko）

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：40826666

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）：免疫療法の中でもサイトカイン療法は、免疫細胞を活性化させる治療法である。サイトカインとTLRの関係性は非常に強いいため骨髄細胞にR848を作用させたところ、免疫細胞を活性化させることで知られるIL-6、IL-12、IFN- γ が上昇することが確認された。また、R848は骨浸潤の抑制だけでなく、肺がんや乳がん細胞の増殖を抑制することが確認され、この結果より、骨浸潤以外にもR848はがん細胞の増殖を抑制する効果がある可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Toll like receptor（以下TLR）7/8に作用するR848のがん骨浸潤への抑制作用について研究を行っている。がんは日本の疾患別死者数第一位であり、それは障害のある方の疾患率も例外ではない。がんの骨浸潤は激しい疼痛や病的骨折を引き起こし患者のQOLを著しく低下させるため、その効果的な治療法の確立が急がれる。免疫療法は自身の免疫細胞を利用するため、辛い副作用が少ないとされている。今回着目したTLR7/8は、イミダゾキノリン系化合物は治療薬として臨床応用されているR837の類縁体であるR848を用いてがん骨浸潤に対する効果を検討することを目的とした。

研究成果の概要（英文）：R848 was found to inhibit bone invasion of malignant melanoma. Since cancer treatment in the disabled may be difficult because they may have difficulty complaining of pain and other symptoms, and treatment may be difficult, research to find a cancer treatment with fewer side effects is extremely important. In addition, among immunotherapies, cytokine therapy is a therapy that activates immune cells. Since the relationship between cytokines and TLRs is very strong, when R848 was applied to bone marrow cells, IL-6, IL-12, and IFN- γ , which are known to activate immune cells, were found to increase. In addition to suppressing bone invasion, R848 was also found to inhibit the growth of lung and breast cancer cells. These results suggest that R848 may be effective in inhibiting the growth of cancer cells in addition to bone invasion.

研究分野：障害者歯科

キーワード：R848

1. 研究開始当初の背景

Toll like receptor(以下 TLR)7/8 に作用する R848 のがん骨浸潤への抑制作用について研究を行っている。がんは日本の疾患別死亡者数第一位であり、それは障害のある方の疾患率も例外ではない。がんの骨浸潤は激しい疼痛や病的骨折を引き起こし患者の QOL を著しく低下させるため、その効果的な治療法の確立が急がれる。

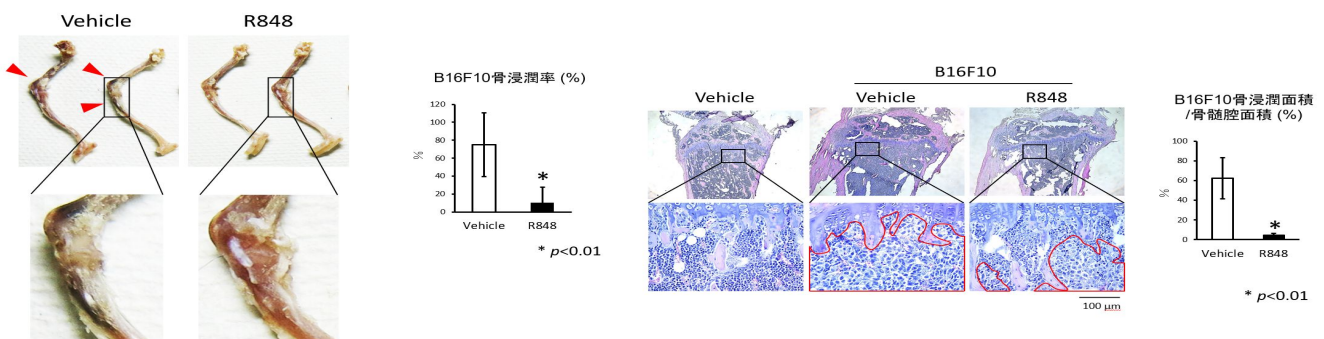
2. 研究の目的

がん治療の中でも免疫療法は自身の免疫細胞を利用するため、辛い副作用が少ないとされている。今回着目した TLR7/8 は、イミダゾキノリン系化合物を認識することで自然免疫を活性化するという報告があり、イミダゾキノリン系化合物の中でもすでに治療薬として臨床応用されている R837 の類縁体である R848 を用いてがん骨浸潤に対する効果を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

マウス心臓に悪性黒色腫細胞を注入し、血流による悪性黒色腫細胞の転移を確認した。3 日ごとに R848 を腹腔内投与し、R848 が悪性黒色細胞にどのように関与するか観察した。悪性黒色腫細胞の他に乳がん、肺がん細胞でも同様の実験を行った。

4. 研究成果



R848 は悪性黒色腫の骨浸潤を抑制することが確認された。障害者におけるがん治療は疼痛などの症状の訴えが困難となる場合があり、治療が難航する場合があるため、副作用の少ないがんの治療法を模索する研究は非常に重要であると考えられる。また、免疫療法の中でもサイトカイン療法は、免疫細胞を活性化させる治療法である。サイトカインと TLR の関係性は非常に強いため、骨髄細胞に R848 を作用させたところ、免疫細胞を活性化させることで知られる IL-6、IL-12、IFN- γ が上昇することが確認された。また、R848 は骨浸潤の抑制だけでなく、肺がんや乳がん細胞の増殖を抑制することが確認され、この結果より、骨浸潤以外にも R848 はがん細胞の増殖を抑制する効果がある可能性が考えられる。

今回用いた R848 は既に臨床応用されている R837 の 10 倍以上のサイトカイン誘導能を有しているため、R848 は治療効果が高く、多くのがんの効果のある免疫療法の担い手となる可能性がある。今後は R848 は、さまざまながん細胞の増殖を抑制する可能性が考えられるため、今後は R848 ががん細胞の増殖を抑制するために TLR のどの経路に働いているのか、また、IL-6、IL-12、IFN- γ 以外のサイトカインの反応を確認していきたいと考えている。

障害者歯科では「針」に恐怖心が強いため、診療に苦慮することがある。悪性腫瘍における治療では検査や治療のために「針」を使用することが不可欠な場面が考えられるが、今回使用した R848 の類縁体である R837 は軟膏の形態で臨床応用されているため、皮膚がんといった外表の悪性腫瘍には障害者が苦手とする「針」を用いない治療が可能となる可能性がある。がん治療は長期間の治療となる場合が多く、点滴の留置などの障害者が苦手な物品

を使用しない治療の選択肢が実現する可能性がある。また、食事を楽しみにしている障害者は多く、がん治療の副作用では口腔乾燥や口内炎がみられることが報告されている。副作用の少ない免疫療法は、食事の楽しみを奪うことなくがん治療に専念することができる環境を整えることが可能となる可能性があるため、今後も研究を続けていきたいと考えている。

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

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