

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15807

研究課題名（和文）リゾホスファチジン酸と放射線治療の併用による新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new treatment method using a combination of lysophosphatidic acid and radiotherapy

研究代表者

永野 大輔（Eino, Daisuke）

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：70726520

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：LLC皮下腫瘍マウスおよびGL261脳腫瘍マウスに対してLPAを投与し、X線照射の抗腫瘍効果が増強するかどうか調べたが、グループ間で有意な変化は見られなかった。GL261脳腫瘍モデルでLPAを投与した腫瘍の薬剤取り込み変化をPET-CTを用いて測定した。トレーサーとしてFDG、FBPA（アミノ酸）を使用した。PET-CTではLPAによるトレーサーの取り込み増加は確認できなかった。X線照射との腫瘍切片を抗CD31抗体で染色し、腫瘍血管の形態変化を調べた。血管密度や血管系に明らかな変化は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍内の異常な新生血管をLPAによって正常化することで放射線治療の効果を増強させることができるかどうかの研究を行った。今回行った一連の研究において、LPAによる放射線治療増強は確認できなかったが、今までの研究からは抗がん剤、免疫療法の増強効果は示している。臨床のがん治療は抗がん剤、放射線治療、手術、免疫療法など様々なモダリティを用いて治療が行われており、LPAは各治療モダリティを結びつけ、互いに増強し合い、治療困難な癌腫の治療成績向上に貢献すると考えている。

研究成果の概要（英文）：LPA was administered to mice with subcutaneous LLC tumors and mice with GL261 brain tumors to examine whether it enhanced the antitumor effect of X-ray irradiation, but no significant changes were observed between the groups. Drug delivery in tumors treated with LPA in the GL261 brain tumor model were measured using PET-CT. FDG and FBPA (amino acid) were used as tracers. There were no significant increase in tracer uptake due to LPA. Tumor sections with X-ray irradiation were stained with anti-CD31 antibody to examine morphological changes in tumor blood vessels. No obvious changes were observed in blood vessel density or vasculature.

研究分野：放射線治療

キーワード：腫瘍血管正常化 癌 LPA 血管新生 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍内には歪な形状の大小様々な血管が蛇行しており、抗がん剤は腫瘍深部まで到達が難しく、腫瘍環境悪化により免疫細胞による抗腫瘍効果は抑制された状態となっている。この悪性腫瘍内の異常血管による低酸素、低栄養といった微小環境の悪化は様々な治療に対する抵抗性の原因となっている。我々は腫瘍血管を正常な血管ネットワークに制御することで治療抵抗性を改善させるという「腫瘍血管正常化」という概念に着目し、リゾホスファチジン酸(LPA)が薬剤到達改善、免疫応答の正常化をもたらす血管正常化因子であると発見した。

2. 研究の目的

癌治療の三本柱として、手術、化学療法、放射線治療がある。近年は免疫療法も癌治療の重要な治療法として位置付けられてきた。LPAは単独では腫瘍を抑制する力はないが、癌治療の各モダリティを結びつけ、より効果を発揮する重要な役割であると考えている。しかし、放射線治療はLPAと放射線治療との併用効果については今のところ知見がなく、本研究ではLPAにより放射線治療効果を増強させ、LPAと放射線治療の併用による、悪性腫瘍に対する新規治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

実験 1. (LLC 皮下腫瘍マウス)

C57/BL6 マウス(メス 8 週齢)の皮下に LLC マウス肺癌細胞株を 1×10^6 個移植してマウス皮下腫瘍モデルを作成した。移植 1 週間後より LPA 投与と X 線照射を併用し、腫瘍サイズを経時的に観察した。X 線照射条件は 4Gy/fr, 6Gy/Fr, 8Gy/Fr、照射回数は day7, day14 の 2 回照射、day7 のみの単回照射で条件を割り振った。LPA 投与法は腹腔内投与とし、投与日は前日投与、直前投与などに条件を割り振った。

実験 2. (GL261 脳腫瘍マウス)

C57/BL6 マウスに GL261(mouse glioma cell line)を脳内に同所移植を行い、脳腫瘍マウスを作成した。LPA 投与と X 線照射を併用し、マウスの生存日数を調査した。X 線照射条件は 4Gy/fr, 6Gy/Fr, 8Gy/Fr、照射回数は day7, day14 の 2 回照射、day7 のみの単回照射で条件を割り振った。LPA 投与法は 1mg/kg iv とし、投与日は前日投与、直前投与などに条件を割り振った。

実験 3. (血管形態評価)

実験 1、2 で得られた腫瘍組織の凍結切片を作成し、抗 CD31 抗体で染色し、腫瘍内の血管密度を測定した。

実験 4. (FDG-PET)

GL261 マウス脳腫瘍モデルを作成し、day7 より LPA(1mg/kg i.v.)を投与(3回/週)し、day18 で FDG-PET 検査を行った。Control 群 4 匹、LPA 群 4 匹。

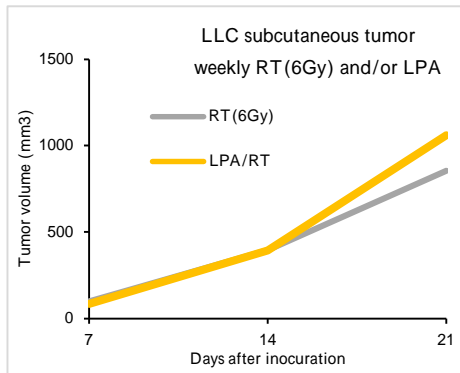
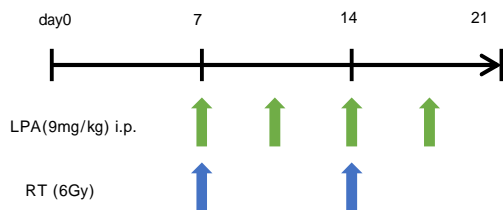
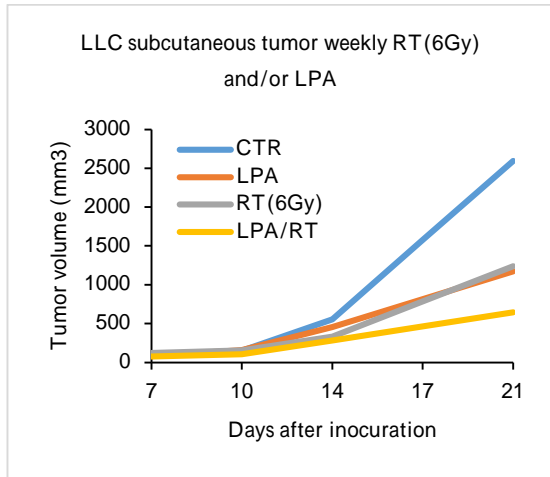
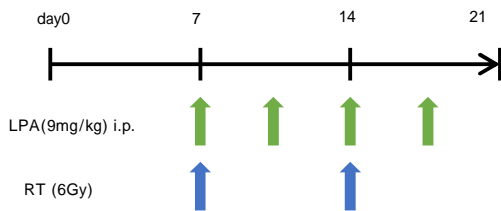
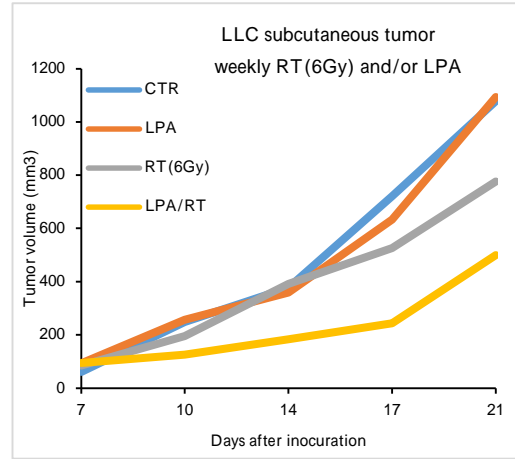
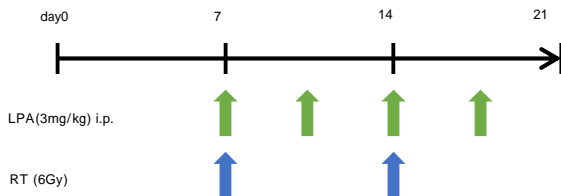
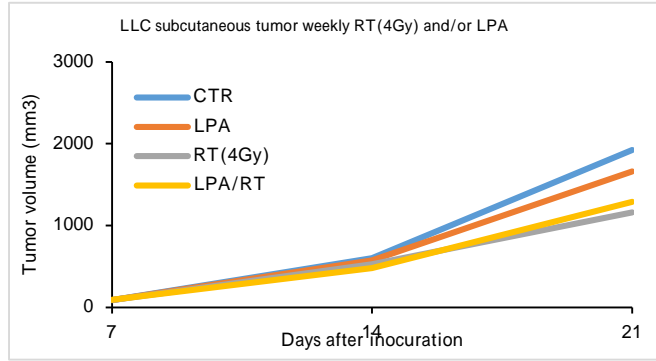
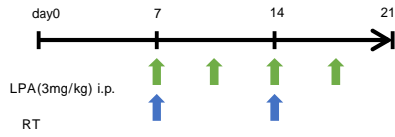
実験 5(アミノ酸 PET).

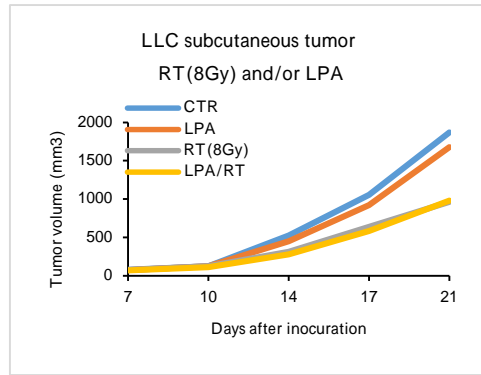
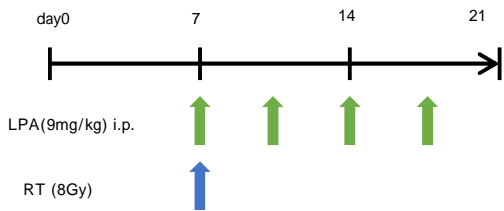
実験 4 と同様に FDG の代わりに FBPA を用いて PET 検査を行った。Control 群 3 匹、LPA 群 3 匹、LPA30min 群 (LPA を検査 30 分前に投与して測定) 2 匹。

4. 研究成果

実験1結果.

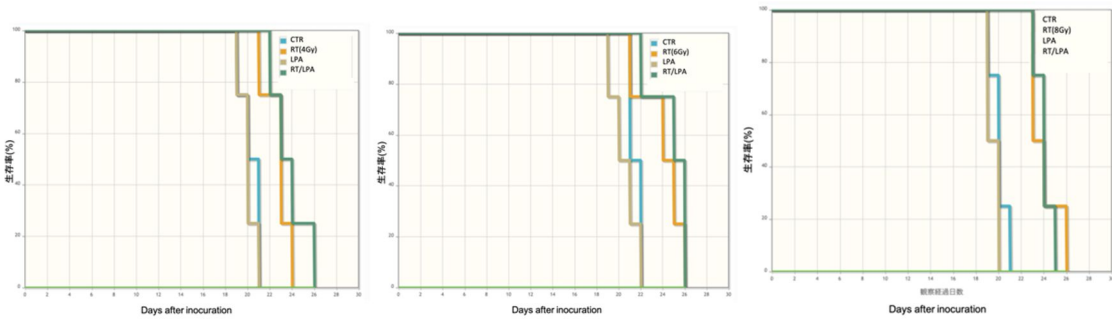
投与プロトコールと腫瘍サイズの変化は下図のようであった。すべての実験においてRT群は無治療群と比べて腫瘍の抑制効果が明らかであった。RT(6Gy)とLPAの併用はRT単独と比較して腫瘍サイズが小さくなる結果がでたこともあったが、再実験を行うと、腫瘍サイズ変化が見られないこともあり、再現性は見られなかった。





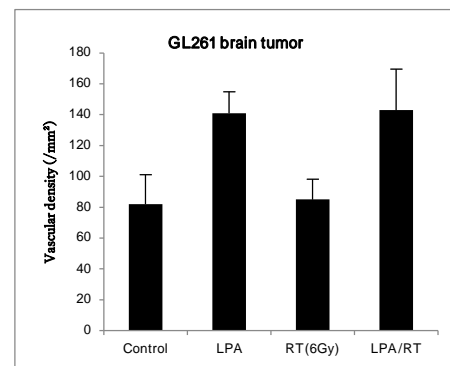
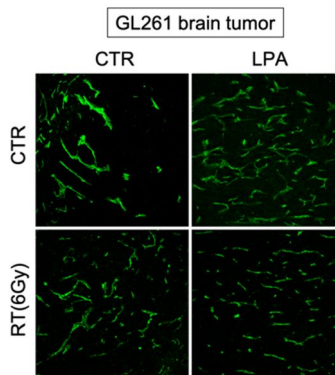
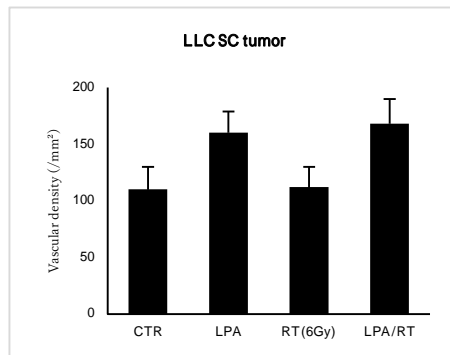
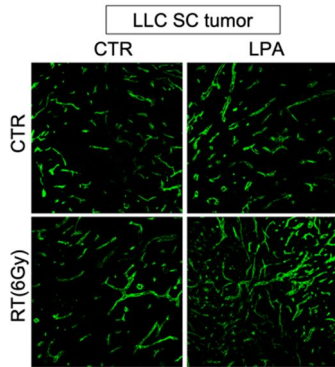
実験2結果.

RT群は無治療群と比較して生存率の改善を認めた。しかし、LPAの併用投与によってX線照射の抗腫瘍効果は明らかではなかった。



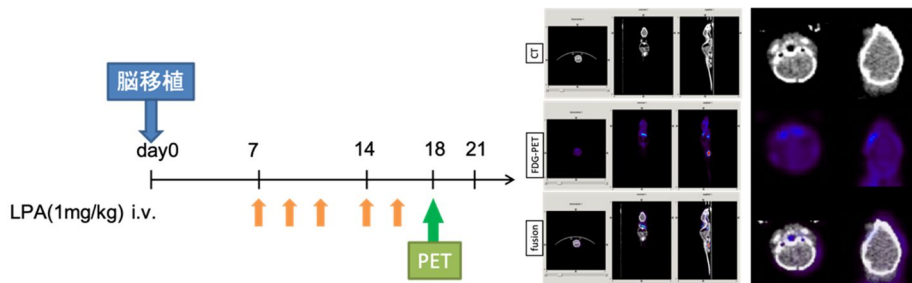
実験3結果.

LPAによる血管密度の上昇は確認できたが、X線照射との優位な関連は認めず、血管形態に及ぼす影響も明らかではなかった。



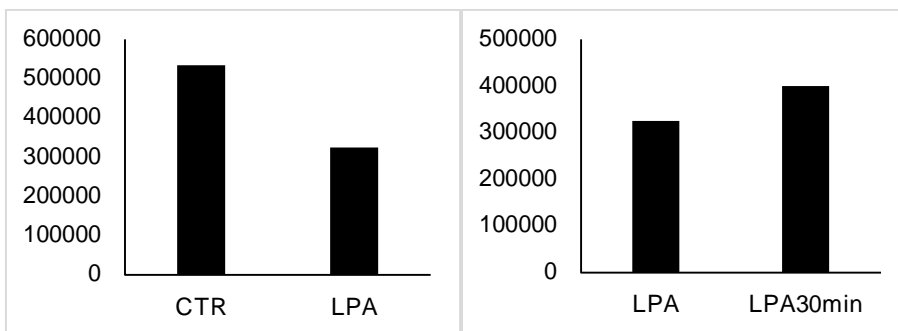
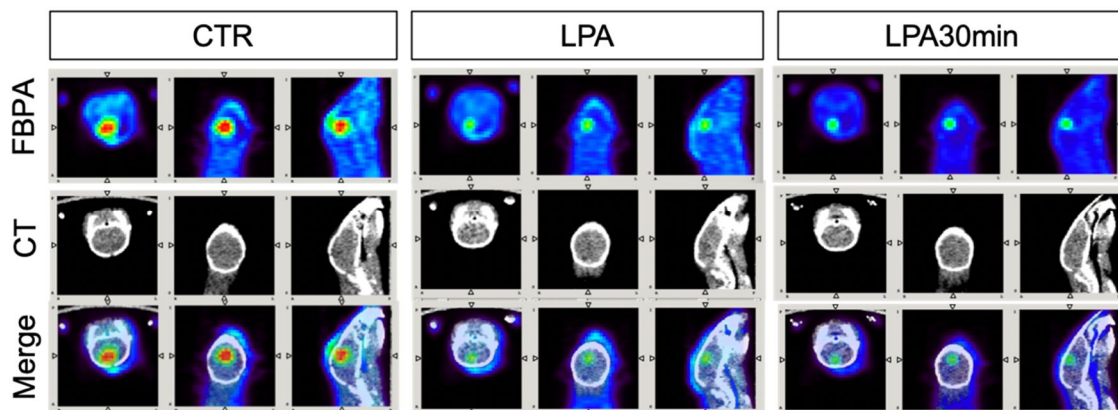
実験4結果.

CTR群FDGの集積を脳内に認めず、検査前日からの絶食が不十分であったと考えられる。



実験5結果.

FBPAは腫瘍内に取り込みがみられたが、LPAによるFBPA集積増加は見られなかった。摘出した脳組織より腫瘍サイズを測定したが、集積は腫瘍サイズに依存しており、LPA投与、LPA直前投与との関連は認めなかった。



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