

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591958

研究課題名(和文)食道癌に対するテーラーメイド分子標的化学放射線療法の基礎的研究

研究課題名(英文)Tailor-made molecular targeted chemoradiotherapy for esophageal cancer

研究代表者

藤原 斉 (Fujiwara, Hitoshi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20332950

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌に対して放射線療法や5-FU等の化学療法が実施されているが、その奏効率は未だ不十分である。新規分子標的抗癌剤であるHDAC阻害剤は、放射線照射、5-FUのそれぞれの細胞増殖抑制効果を増強することが知られていることから、HDAC阻害剤OBP-801/YM753、放射線照射、5-FUの三者併用による細胞増殖抑制効果を検討した。食道癌細胞株KYSE170を用いたコロニー形成抑制実験において、3者併用は単独あるいは2者併用よりも強力なコロニー形成抑制効果を示した。HDAC阻害剤が5-FUの標的分子であるTS発現を抑制することと、放射線照射により生じるDNA傷害を遷延させることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Histone deacetylase (HDAC) inhibitors have been shown to enhance the effects of 5-fluorouracil (5-FU) against various cancer cells; however, no report has shown that an HDAC inhibitor may enhance the effects of 5-FU with radiation. Therefore, we investigated whether the novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753 could enhance the effects of 5-FU with radiation on esophageal squamous carcinoma KYSE170 cells. The inhibition of the cell growth was significantly stronger with the combination of OBP-801/YM753 with 5-FU than with the 5-FU treatment only. Furthermore, inhibition of the colony formation was the most effective with the combined treatment of OBP-801/YM753, 5-FU, and radiation. Western blot analysis showed that OBP-801/YM753 suppressed the expression of thymidylate synthase induced by 5-FU. Therefore, this three-combined therapy is promising for patients with esophageal squamous carcinoma.

研究分野：食道外科学

キーワード：食道癌 HDAC阻害剤 5-FU 放射線

1. 研究開始当初の背景

進行・再発食道癌に対して放射線治療が有効な例が多いが、中には放射性抵抗性を示す症例もある。近年、欧米では、頭頸部癌に対して分子標的薬の一つである EGFR 阻害剤 (cetuximab) の使用が認可されており、放射線との併用により、放射線単独よりも治療効果が増強することが報告されている。今後、本邦においても、食道癌に対して分子標的薬により放射線感受性が増強する可能性に注目が集まりつつある。

2. 研究の目的

食道癌への分子標的薬の効果の有無と放射線感受性増強効果の分子機構を明らかにし、それに基づいた遺伝子変異に応じた分子標的薬の選択と放射線治療の実施のための基礎的データを確立する。

3. 研究の方法

新規分子標的抗癌剤として注目されるHDAC阻害剤は、放射線照射、5-FUのそれぞれの細胞増殖抑制効果を増強することが知られていることから、HDAC阻害剤OBP-801/YM753、放射線照射、5-FUの三者併用による細胞増殖抑制効果を評価した。

4. 研究成果

24年度は、食道がん細胞KYSE170でのコロニー形成抑制能評価において、この三者併用は、単剤及び二者併用よりも強いコロニー形成抑制効果を示すことを確認した。

25年度は、HDAC阻害剤OBP-801/YM753と5-FUの併用効果に関する分子機構の解析を行った。5-FUの標的分子であり、その発現が5-FUの感受性に影響することが知られている thymidylate synthase (TS) の発現が、OBP-801/YM753処理により抑制されること、さらに5-FUにより発現誘導されるTSもまたOBP-801/YM753処理により抑制されることを確認した。

26年度は、HDAC阻害剤OBP-801/YM753と放射線照射の併用効果に関する解析を行った。食道がん細胞KYSE170において、HDAC阻害剤OBP-801/YM753と放射線照射を併用した場合、HDAC阻害剤OBP-801/YM753のみ、あるいは放射線照射のみに比べて、がん細胞の生存率が低下した。これは、放射線照射により生じるDNA傷害を修復する分子群の発現がHDAC阻害剤により低下したことで、放射線照射により生じるDNA傷害が遷延したためがん細胞の生存率が低下したと推測される。

したがって、HDAC阻害剤OBP-801/YM753、放射線照射、5-FUの三者併用による細胞増殖抑制効果は、HDAC阻害剤が5-FUの標的分子であるTS発現を抑制することと、放射線照射により生じるDNA傷害を遷延させることにより生じていると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

1. Furutani A1, Sowa Y, Fujiwara H, Otsuji E, Sakai T. The novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753 enhances the effects of 5-fluorouracil with radiation on esophageal squamous carcinoma cells. *Oncol Res.* 21:281-6, 2014 (査読有り)

2. Todo M, Sowa Y, Fujiwara H, Otsuji E, Sakai T et al. Ibuprofen enhances TRAIL-induced apoptosis through DR5 upregulation. *Oncol Rep.* 30:2379-2384, 2013 (査読有り)

3. Yoneda M, Fujiwara H, Otsuji E et al. Prognostic impact of tumor IL-6 expression after preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 33:2699-2705, 2013 (査読有り)

4. Okamura S, Fujiwara H, Otsuji E et al. Overexpression of IL-6 by gene transfer stimulates IL-8-mediated invasiveness of KYSE170 esophageal carcinoma cells. *Anticancer Res.* 33:1483-1489, 2013 (査読有り)

5. Fujiwara H, Otsuji E et al. Time course of serum C-reactive protein levels during induction chemoradiotherapy and its correlation with treatment response and survival in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 1: 558-564, 2013 (査読有り)

6. Okamura H, Fujiwara H, Otsuji E et al. COX-2 overexpression Induced by gene transfer reduces sensitivity of TE13 esophageal carcinoma cells to 5-fluorouracil and cisplatin. *Anticancer Res.* 33: 537-542, 2013 (査読有り)

7. Umehara S, Fujiwara H, Otsuji E et al. PSK induces apoptosis through the inhibition of activated STAT3 in human esophageal carcinoma cells. *Int J Oncol.* 41: 61-66, 2013 (査読有り)

8. Matsumura A, Kubota T, Taiyoh H, Fujiwara H, Otsuji E et al. HGF regulates VEGF expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells. *Int J Oncol.* 42: 535-542, 2013 (査読有り)

9. Watanabe M, Sowa Y, Yogosawa M, Sakai T. Novel MEK inhibitor trametinib and other retinoblastoma gene (RB)-reactivating agents enhance efficacy of 5-fluorouracil

on human colon cancer cells. *Cancer Sci.* 104: 687-693, 2013 (査読有り)

10. Tomosugi M, Sowa Y, Sakai T et al. Retinoblastoma gene-independent G1 phase arrest by flavone, phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, and histone deacetylase inhibitor. *Cancer Sci.* 103: 2139-2143, 2012 (査読有り)

11. Fujiwara J, Sowa Y, Sakai T et al. The anti-obesity drug orlistat promotes sensitivity to TRAIL by two different pathways in hormonerefractory prostate cancer cells. *Int J Oncol.* 40: 1483-1491, 2012 (査読有り)

〔学会発表〕(計2件)

1. 古谷 晃伸, 曾和 義広, 藤原 斉, 酒井敏行, 大辻 英吾 et al. 食道がん細胞株に対する HDAC 阻害剤 OBP-801/YM753 と放射線と 5-FU の三者併用効果の検討 第 67 回日本食道学会学術集会 2013 年 6 月 13 日-14 日 (大阪市)

2. 古谷 晃伸, 曾和 義広, 藤原 斉, 酒井敏行, 大辻 英吾 et al. HDAC 阻害剤 YM753(OBP-801)による食道がん細胞株における放射線と 5FU の併用効果の増強 第 113 回日本外科学会 2013 年 4 月 11 日-13 日 (福岡市)

6. 研究組織

(1)研究代表者
藤原 斉 (FUJIWARA, Hitoshi)
京都府立医科大学医学研究科、准教授
研究者番号：20332950

(2)研究分担者
大辻 英吾 (OTSUJI, Eigo)
京都府立医科大学医学研究科、教授
研究者番号：20244600

(2)研究分担者
曾和 義広 (SOWA, Yoshihiro)

京都府立医科大学医学研究科、准教授
研究者番号： 70315935