

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 21 日現在

機関番号：15301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2015
課題番号：26861048
研究課題名(和文)体内鉄コントロールを応用した新規がん治療法の確立

研究課題名(英文)Development of iron control cancer therapy

研究代表者
大原 利章(TOSHIAKI, OHARA)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：40623533
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：過剰な鉄は発癌原因のひとつであり、申請者は腫瘍を除鉄すると腫瘍増殖が抑制され、代償的な血管新生が誘導される事を発見し、除鉄と血管新生阻害薬を併用する新規治療法を考案した。肝臓癌細胞株(HepG2, HLE)に対して血管新生阻害作用のあるソラフェニブに鉄キレート剤(デフェラシロックス)を併用すると増殖抑制効果の上乗せが認められた。ソラフェニブ投与患者(n=58)の後視的解析では、TIBC高値群とフェリチン低値群の体内鉄が低いと考えられる群で全生存期間が有意に延長されていた。以上より、臨床研究でもソラフェニブに鉄キレート剤を併用すると体内鉄を下げ抗腫瘍効果を増強できる可能性が高いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Iron overload is known to cause cancer. We previously reported that iron depletion inhibited cancer cell proliferation and conversely induced angiogenesis. Since sorafenib has an anti-angiogenic effect by its inhibitory targeting VEGFR, we hypothesized that sorafenib could complement the anti-cancer effect of iron depletion. Human hepatocarcinoma HepG2 and HLE cells were used in this study. Deferasirox, iron chelator, enhanced the inhibitory effect of sorafenib on cell viability. Sorafenib combined with deferasirox synergistically inhibited the cell cycle and induced apoptosis. We retrospectively investigated HCC patients that were treated with sorafenib (n=58). Low iron conditions (high TIBC and low ferritin groups) prolonged overall survival. These results suggested that iron depletion by deferasirox has the potential to be a novel combination chemotherapy with sorafenib in clinical study.

研究分野：外科学

キーワード：鉄 除鉄 肝臓癌 ソラフェニブ 鉄キレート デフェラシロックス

1. 研究開始当初の背景

過剰な鉄は発癌原因のひとつであり、申請者は腫瘍を除鉄すると腫瘍増殖が抑制され、代償的な血管新生が誘導される事を発見し、除鉄と血管新生阻害薬(ペバシズマブ)を併用する新規治療法を考案した。本治療法を確立するためには他の血管新生阻害作用を持つ薬剤についても同様の結果が得られる事を明らかにする必要がある、更に臨床研究に繋げるためには臨床的な傾向についても明らかにする事が求められていた。

2. 研究の目的

将来の臨床研究を見据え、ペバシズマブ以外の血管新生阻害薬でも同様に除鉄を併用すると抗腫瘍効果が増強されるかを肝臓癌に対して血管新生阻害作用を有するソラフェニブを用いて、臨床前実験と臨床症例の後視的な解析により検討を行った。

3. 研究の方法

肝臓癌細胞株の HepG2, HLE と血管新生阻害作用のある分子標的薬のソラフェニブと鉄キレート剤のデフェラシロックスを用いた。肝細胞癌株にソラフェニブと鉄キレート剤を併用した場合の増殖抑制効果およびそのメカニズムについて検討を行った。さらに岡山大学および関連病院で 2009 年 2 月~2011 年 11 月にソラフェニブを投与された 58 例について、後視的に投与前の血清鉄、TIBC、フェリチンと予後との関係性についての検討を行った。

4. 研究成果

肝臓癌細胞株(HepG2, HLE)に対してソラフェニブ単剤、鉄キレート剤単剤での増殖抑制効果を確認した後(図1)、ソラフェニブに鉄キレート剤(デフェラシロックス)を併用すると増殖抑制効果の上乗せが認められた(図2)。

図 1

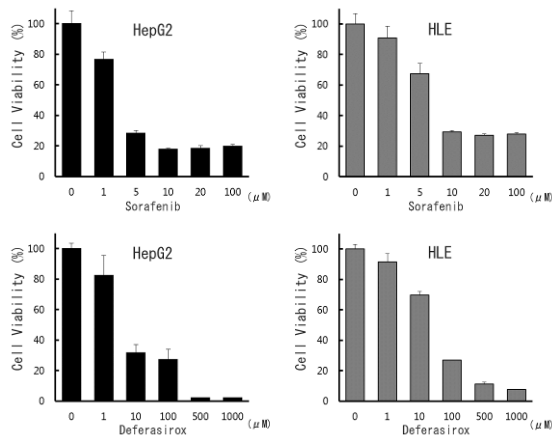
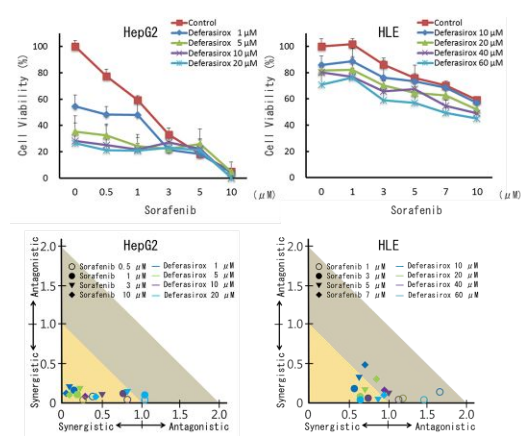


図 2



併用による増殖抑制効果増強のメカニズムについてウエスタンブロット法で解析を行った。ソラフェニブ、デフェラシロックス単剤では細胞周期の抑制やアポトーシスの誘導が高濃度では認められたが(図3)、併用すると低濃度でも細胞周期を強く抑制し、アポトーシス誘導効果もより増強されている事が示された(図4)。

図 3

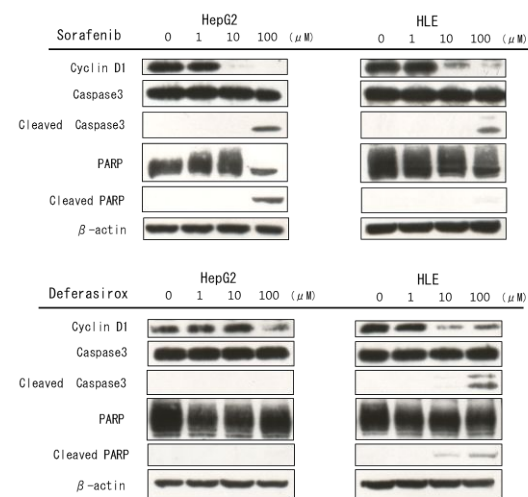
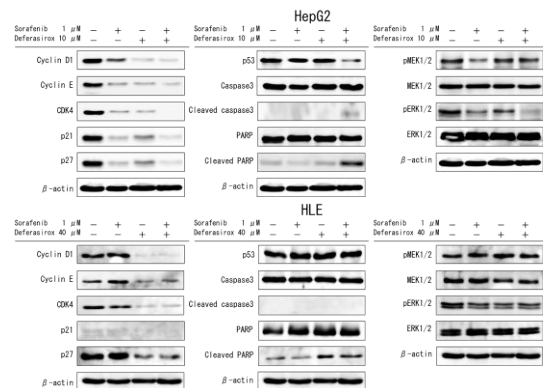
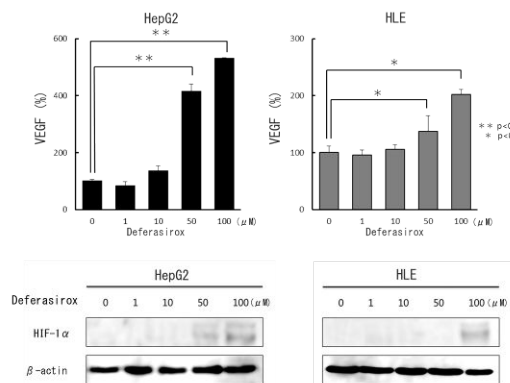


図 4



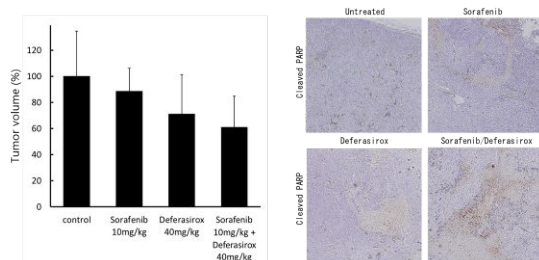
また、HepG2, HLE に対してデフェラシロックスを投与すると培養上清中の VEGF 濃度が ELISA 法で上昇が認められ、核蛋白での HIF-1 の発現もウエスタンブロット法で上昇が認められ、除鉄により代償的な血管新生が誘導されている事が確認された(図5)。

図5



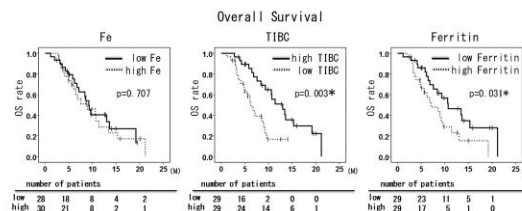
更に HepG2 を用いてヌードマウスに皮下腫瘍を作成し、ソラフェニブにデフェラシロックスを併用した場合に、アポトーシスが增強されるかについて検討を行った。ソラフェニブ (10mg/kg)、デフェラシロックス (40mg/kg) を単剤および併用で週5日経口投与を行った。ソラフェニブとデフェラシロックスを併用すると皮下腫瘍を作成3週間後に腫瘍の増殖が単剤よりも抑制され、腫瘍を回収して免疫染色を行うと Cleaved PARP の発現増強が確認された(図6)。

図6



臨床症例の解析では、ソラフェニブ投与患者 (n=58) の後視的解析を行った。投与前の血清鉄、TIBC、フェリチンを中央値で高値群と低値群に分けた解析を行い、TIBC 高値群とフェリチン低値群の体内鉄が低いと考えられる群で全生存期間が有意に延長されていた(図7)。

図7



以上より、肝臓癌細胞株に対してソラフェニブに鉄キレート剤を併用すると抗腫瘍効果の増強が認められ、臨床投与症例でも体内鉄が低い群がソラフェニブの予後が良好であったため、臨床研究においてもソラフェニブに鉄キレート剤を併用すると体内鉄を下げ抗腫瘍効果を増強できる可能性が高いと考えられた。

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 1 件)

Urano S, Ohara T, Noma K, Katsube R, Ninomiya T, Tomono Y, Tazawa H, Kagawa S, Shirakawa Y, Kimura F, Nouse K, Matsukawa A, Yamamoto K, Fujiwara T. Iron depletion enhances the effect of sorafenib in hepatocarcinoma, Cancer Biology and Therapy, 有り、2016 Apr 18:0. [Epub ahead of print], DOI: 10.1080/15384047.2016.1177677

(学会発表)(計 3 件)

大原利章、鉄制御による“がん”、“感染症”治療の新機軸、ライフサイエンスワールド 2015 2015年4月14日 東京

大原利章、木村文昭、浦野真一、二宮卓之、勝部亮一、野間和広、友野靖子、藤原俊義、松川昭博、固形癌に対する除鉄誘導による血管新生阻害薬併用療法の確立、第38回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 2014年9月 仙台

Shinichi Urano, Toshiaki Ohara, Ryoichi Katsube, Kazuhiro Noma, Yasuko Tomono, Hiroshi Tazawa, Kazuhiro Nouse, Yasuhiro Shirakawa, Toshiyoshi Fujiwara, Iron chelation therapy increased the anticancer effect of sorafenib in hepatocarcinoma, 105th Annual Meeting American Association for Cancer Research 2014年4月 San Diego, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

取得状況(計 0 件)

取得状況(計 1 件)

名称：抗腫瘍作用補助剤
発明者：大原利章、高岡宗徳、猶本良夫
権利者：国立大学法人 岡山大学
種類：特許
番号：5882889 号
取得年月日：2016 年 2 月 12 日
国内外の別：国内・国外

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 大原利章(OHARA TOSHIAKI)
岡山大学 大学院医歯薬総合研究科
助教

研究者番号：40623533