

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006-2009

課題番号：18390369

研究課題名 (和文) スキルス胃癌の病態と分子標的治療

研究課題名 (英文) Molecular targeting for scirrhus gastric cancer

研究代表者

平川 弘聖 (HIRAKAWA KOSEI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40188652

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：①癌 ②分子標的治療 ③トランスレーショナルリサーチ

1. 研究計画の概要

スキルス胃癌の病態機序に立脚して、新しい分子標的治療法の開発を目的とした。スキルス胃癌は線維芽細胞の増生を伴った増殖進展を特徴とすることから、スキルス胃癌細胞の増殖進展には間質線維芽細胞の産生する増殖因子 FGF-7 が癌細胞の FGF-R2/K-samII に作用していることを明らかにし、さらにスキルス胃癌細胞の転移には TGF- β が関与することを明らかにした。これらの研究により、間質細胞の産生する FGF-7 や TGF β がスキルス胃癌細胞の増殖進展に関与し、そのリガンドである FGF-R2 や TGF β R がスキルス胃癌細胞に強く発現していることが重要であることを明らかにした。これらのことから FGF-R2 (K-samII) 阻害剤 Ki23057 や TGF β シグナル阻害剤 A-77 のスキルス胃癌の増殖進展に対する有用性および、抗癌剤との併用効果を明らかにし、新規分子標的治療剤を本邦で開発することを計画した。現在いくつかの分子標的治療薬が悪性疾患に臨床応用されてきているが、胃癌に関しては分子標的治療薬の臨床応用は国内外において認められない。従って、今回検討する分子標的薬剤は胃癌の治療薬として新しい開拓面を有する研究と位置付けられる。

2. 研究の進捗状況

スキルス胃癌の病態と、その病態に基づいた新しい分子標的治療の有用性を検討した。スキルス胃癌は、チロシンキナーゼ型 fibroblast growth factor receptor 2 (FGF-R2) が増殖に関与している。また、TGF β /TGF receptor はスキルス胃癌細胞の浸潤転移に関与している。そこでこれら

FGF-R2 および TGF receptor に対する阻害剤を用いた分子標的治療の有用性を検討した。その結果、(1)増殖因子 FGF-R2 阻害剤は MAP キナーゼ系や PI3 キナーゼ系を抑制することでスキルス胃癌細胞の増殖を抑制していることが示唆された。(2)胃線維芽細胞の COX-2 はスキルス胃癌の増殖進展に関与しており、COX-2 阻害剤はスキルス胃癌の治療に有用であることが示唆された。(3)TGF β -R 阻害剤は胃癌細胞の腹膜中皮および ECM への接着を抑制し、胃癌腹膜転移を抑制することが示唆された。以上のことから、今回検討した分子標的治療薬 (Ki23057 および A-77) は特許申請中の最新の開発薬であり、この分子標的治療薬の有用性が明らかになれば、難治性癌であるスキルス胃癌の新しい治療となることが期待される。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。
理由：計画予定は上記の(1)増殖因子 FGF-R2 阻害剤および、(2)COX-2 阻害剤の検討であったが計画以上に進行し、(3)TGF β -R 阻害剤の有効性まで確認できたため。

4. 今後の研究の推進方策

(1)これらの分子を標的とする化合物の臨床開発。
(2)抗癌剤との併用効果の検討。

5. 代表的な研究成果

(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 32件)

- ① Komuro A, Yashiro M, Iwata C, Morishita Y, Johansson E, Matsumoto Y, Watanabe Aburatani H, Miyoshi H, Kiyono K, Shirai YT, Suzuki HI, Hirakawa K, Kano MR, Miyazono K. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. *J Natl Cancer Inst.* 2009, 15;101:592-604.
- ② Kawajiri H, Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Takemura S, Node M, Hamashima Y, Kajimoto T, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. A novel transforming growth factor beta receptor kinase inhibitor, A-77, prevents the peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2008;14:2850-60.
- ③ Kano MR, Bae Y, Iwata C, Morishita Y, Yashiro M, Oka M, Fujii T, Komuro A, Kiyono K, Kaminishi M, Hirakawa K, Ouchi Y, Nishiyama N, Kataoka K, and Miyazono K. Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104: 3460-3465
- ④ Yashiro M, Nakazawa K, Tendo M, Kosaka K, Shinto O, Hirakawa K Selective cyclooxygenase-2 inhibitor downregulates the paracrine epithelial-mesenchymal interactions of growth in scirrhous gastric carcinoma. *Int J Cancer* 120: 686-693, 2007.
- ⑤ Nakamura K, Yashiro M, Matsuoka T, Tendo M, Shimizu T, Miwa A, Hirakawa K. A novel molecular targeting compound as K-samII/FGF-R2 phosphorylation inhibitor, Ki23057, for Scirrhous gastric cancer. *Gastroenterology* 131: 1530-1541, 2006.

[学会発表] (計 16件)

- ① Yashiro M, Kawajiri H, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Takemura S, Node M, Hamashima Y, Kajimoto T, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. A novel transforming growth factor beta receptor kinase inhibitor, A-77, prevents the peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. 100th American

Association for Cancer Research, Denver. 2009.4.19.

- ② Yashiro M, Nakamura, K, Matsuoka, T, Tendo, M, Shimizu, T, Miwa, A, Hirakawa K. A Novel Molecular Targeting Compound as K-samII/FGFR2 Phosphorylation Inhibitor, Ki23057, for Scirrhous Gastric Cancer. 99th American Association for Cancer Research, San Diego. 2008.4.20.
- ③ Yashiro M, Nakazawa, K, Tendo, M, Kosaka, K, Shinto, O, Hirakawa K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor down-regulates the paracrine epithelial-mesenchymal interactions of growth in scirrhous gastric carcinoma. 98th American Association for Cancer Research, Los Angeles, 2007.4.19.
- ④ MYashiro, OShinto, TNishii, KNakamura, TInoue, A, Miwa, KHirakawa. Anti-tumor Effect of Fibroblast Growth Factor Receptor type2 (FGF-R2) Inhibitor On Gastric Cancer Cells. New targets and delivery systems for cancer diagnosis and treatment, San Diego, 2007.3.10
- ⑤ 八代正和、中村和憲、川尻成美、神藤 理、豊川貴弘、宮園浩平、野出 学、梶本哲也、三輪篤史、平川弘聖。スキルス胃癌の分子標的治療。第45回日本癌治療学会総会。京都 2007.11.26

[産業財産権]

○出願状況 (計 2件)

1. プライマー、腫瘍マーカー、及び癌の検出方法【発明者】八代 正和, 平川 弘聖, 澤田 鉄二【特許出願人】財団法人大阪産業振興機構【出願番号】PCT/JP2007/59986【国際特許分類】C12N 15/09、2006年6月
2. TGF-βシグナル阻害剤と抗腫瘍剤の組み合わせ使用【発明者】片岡 一則(東京大学), 宮園 浩平(東京大学), 狩野 光伸(東京大学), 平川 弘聖(大阪市立大学), 八代 正和(大阪市立大学), 野出 学(京都薬科大学), Bae Younsoo(東京大学), 西山 伸宏(東京大学)【特許出願人】科学技術振興機構【出願番号】JP2006-317593 特願2006-24843、特願2006-24845, 2007年5月