

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462021

研究課題名(和文) 消化器癌に対する分子標的光免疫治療Photoimmunotherapy

研究課題名(英文) Photoimmunotherapy for gastrointestinal cancer

研究代表者

田邊 俊介 (Tanabe, Shunsuke)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20534770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：光感受性物質を結合させた抗体を癌細胞に結合させ近赤外光照射により癌細胞を殺傷するPhotoimmunotherapy (PIT)が新たな癌治療として期待されている。HER2標的治療をモデルとして標的抗原陰性癌にもPITを適応すべく、HER2を発現するアデノウイルスベクターを併用し、HER2陰性癌における抗HER2 PITを試みた。ウイルスによりHER2陽性化させた陰性胃癌細胞株にPITは特異的細胞死を誘導し、さらにHER2陰性胃癌腹膜播種マウスにおいてもウイルスとPITの併用は腹膜播種の抑制と生存期間延長を示した。ウイルス遺伝子導入の併用はPITを抗原陰性癌にも有効とし、適応拡大が可能となる。

研究成果の概要(英文)：The lack of particular target antigens in gastric cancer other than HER2 has hampered the development of new treatments for gastric cancer. We hypothesized that HER2-extracellular domain (HER2-ECD) gene transduction combined with trastuzumab-based photoimmunotherapy (PIT) might provide excellent and selective antitumor effects for peritoneal dissemination of gastric cancer. Adenovirus/HER2-ECD (Ad/HER2-ECD) efficiently transduced HER2-ECD into HER2-negative gastric cancer cells. Trastuzumab-mediated PIT induced selective cell death of HER2-ECD-transduced tumor cells, even in heterogeneous gastric cancer cells. Anti-HER2 PIT integrated with adenoviral HER2-ECD gene transfer was applied in mice bearing peritoneal dissemination of HER2-negative gastric cancer. Intraperitoneal administration of Ad/HER2-ECD and Tra-IR700 with PIT inhibited peritoneal metastasis and prolonged the survival of mice. Molecular-targeted PIT integrated with gene transfer technology is a promising strategy.

研究分野：gastrointestinal cancer

キーワード：光免疫療法 HER2 腹膜播種 アデノウイルス 胃癌

1. 研究開始当初の背景

切除不能な消化器固形がん(食道癌、胃癌、大腸癌など)を化学、放射線治療で根治させることは今なお不可能であり、その治療成績は十分とは言えず、新たな治療戦略が模索されている。近年開発された分子標的抗体薬は、胃癌、大腸癌で生存期間が延長するなどの効果が確認され、実臨床での標準治療にも組み込まれている。

分子標的薬としてすでに腫瘍特異性が明らかな抗体薬をドラッグデリバリーシステムとして利用し、感光物質と結合させることで、特異性と効果を増強させた光線力学治療、Photoimmunotherapy(以下 PIT)が、最近報告された。HER2 に対する trastuzumab、EGFR に対する panitumumab に光感作物質である近赤外光吸収性フタロシアン色素 IR700 を結合させた mAb-IR700 が、HER2 陽性、EGFR 陽性細胞に結合し、近赤外線を照射すると瞬時に細胞死が誘導される。光照射部位で、かつ抗体が結合する腫瘍細胞のみを攻撃することから腫瘍特異性の高い新規治療として期待される。

しかし一方で、消化器癌では標的分子の発現が陰性あるいは不均一性であることが問題となる。例えば胃癌治療で用いられるハーセプチンの標的となる HER2 蛋白は胃癌の 10-20%程度しか発現がない。

我々はこれまで遺伝子治療研究で培った生体への遺伝子導入技術は、腫瘍に標的分子を強制発現させることが可能であることから、この PIT への応用を考案した。すでに HER2 の細胞外ドメイン (Extra-cellular domain:以下 ECD) を発現させるアデノウイルスベクターを作製し、HER2 陰性細胞への HER2-ECD の発現を報告しているが、この遺伝子導入技術を応用すれば、HER2 陽性細胞のみならず、HER2 陰性細胞にも抗 HER2 抗体を作用させることが可能となり、この新たな“分子標的光治療”を広く適用できることが期待できる。

2. 研究の目的

分子標的治療の大きな障壁である、有効な標的抗原がない、あるいは不均一であることを克服すべく、HER2 細胞外ドメインを発現する遺伝子改変アデノウイルスベクター (Ad/HER2-ECD) と抗 HER2 抗体 Trastuzumab に光感受性物質 IR700 を結合させた Trastuzumab-IR700 (以下、Tra-IR700) と近赤外線照射からなる PIT の二つの技術の併用により、胃癌腹膜播種モデルにおいて治療応用を試みた。

3. 研究の方法

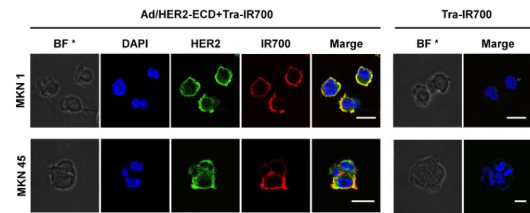
(1) HER2 陰性胃癌細胞株を用いて、in vitro で Ad/HER2-ECD により HER2 陽性化を確認し、さらに Tra-IR700 を投与し、近赤外光を照射することで、特異的な細胞死誘導を確認した。

(2) HER2 陰性胃癌細胞株を用いてマウス腹膜播種モデルを作成し、Ad/HER2-ECD、Tra-IR700 の腹腔内投与、近赤外光の体外照射により腹膜播種への治療効果を検討した。

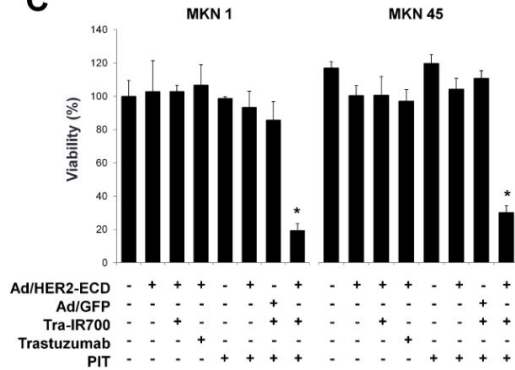
4. 研究成果

結果

(1) Ad/HER2-ECD により HER2 陽性化させた陰性胃癌細胞株に Tra-IR700 を投与し、近赤外光を照射することで、特異的に細胞死を誘導することを確認した。

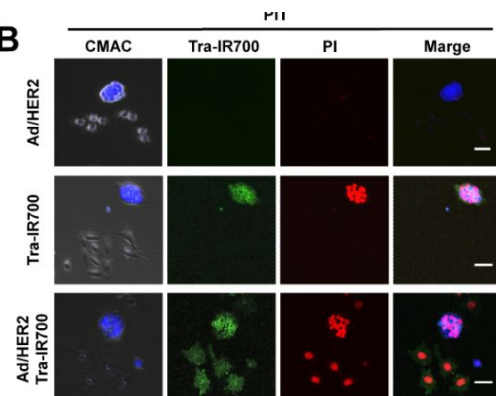


C

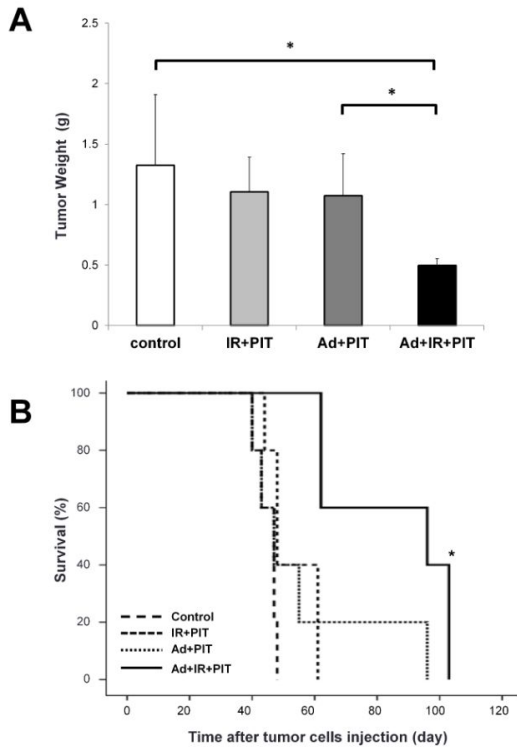


(2) HER2 陽性細胞と陰性細胞が混在する heterogeneity な環境においても Ad/HER2-ECD により HER2 陰性癌細胞を陽性化し、細胞死を誘導でき、不均一性の克服が確認できた。

B



(3) HER2 陰性胃癌腹膜播種マウスモデルにおいて、Ad/HER2-ECD と Tra-IR700 の腹腔内投与と体外からの近赤外光照射による腹膜播種の増殖抑制効果と生存延長効果を確認した。



考察

遺伝子導入技術の応用と分子標的光免疫療法との併用は、標的抗原のない癌細胞やそれが不均一な癌細胞に対しても適応できる可能性が示された。さまざまな癌細胞にも幅広く応用可能と考えられ、新たな癌治療戦略の一つになることが期待される。

<引用文献>

Mitsunaga M, et al. Nat Med., 17, 2011 1685-1691.

Yoshida R, et al. Cancer Immunol Immunother., 61, 2012, 1905-1916.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Ishida M, Kagawa S, Shimoyama K, Takehara K, Noma K, Tanabe S, Shirakawa Y, Tazawa H, Kobayashi H, Fujiwara T, Trastuzumab-Based Photoimmunotherapy Integrated with Viral HER2 Transduction Inhibits Peritoneally Disseminated HER2-Negative Cancer., Mol Cancer Ther., 査読有、15巻、2016、402-411 doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0644

Shimoyama K, Kagawa S, Ishida M, Watanabe S, Noma K, Takehara K, Tazawa H, Hashimoto Y, Tanabe S, Matsuoka J, Kobayashi H, Fujiwara T, Viral transduction of the HER2-extracellular domain expands trastuzumab-based photoimmunotherapy for HER2-negative breast cancer

cells., Breast Cancer Res Treat, 査読有、149巻、2015、597-605、doi: 10.1007/s10549-015-3265-y

[学会発表](計6件)

石田 道拓、香川 俊輔、下山 京子、竹原 清人、野間 和広、田澤 大、黒田 新士、岸本 浩行、田邊 俊介、小林 久隆、篠原 俊義、Genetic Decoration with HER2-antigen Makes Cancer Cells Vulnerable to trastuzumab-based Photoimmunotherapy、第73回日本癌学会総会、平成26年9月27日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Ishida M, Kagawa S, Shimoyama K, Takehara K, Noma K, Tanabe S, Tazawa H, Kobayashi H, Fujiwara T, Novel combination therapy of Adenoviral Gene Transfer of HER2-Extracellular Domain and Trastuzumab Based photoimmunotherapy for HER2 Negative Gastric Cancer Cells、第20回日本遺伝子治療学会総会、平成26年8月6日、東京慈恵会医科大学大学1号館(東京都・港区)

石田 道拓、香川 俊輔、下山 京子、竹原 清人、野間 和広、田澤 大、黒田 新士、岸本 浩行、田邊 俊介、小林 久隆、篠原 俊義、HER2細胞外ドメインに対する分子標的光免疫療法、第35回癌免疫外科研究会、平成26年5月22日、シェラトン都ホテル大阪(大阪府・大阪市)

Ishida M, Kagawa S, Shimoyama K, Takehara K, Noma K, Tanabe S, Tazawa H, Matsuoka J, Kobayashi H, Fujiwara T, Novel combination therapy of Adenoviral gene transfer of HER2-Extracellular Domain and Trastuzumab-Based Photoimmunotherapy for HER2 Negative Cancer Cells、The 105th American Association for Cancer Research Annual Meeting、平成26年4月7日、San Diego(米国)

石田 道拓、香川 俊輔、下山 京子、竹原 清人、野間 和広、田澤 大、黒田 新士、岸本 浩行、田邊 俊介、松岡 順治、小林 久隆、篠原 俊義、Neo-targeting HER2 negative cancer cells with photoimmunotherapy by virally transduction of HER2-extracellular domain、第72回日本癌学会総会、平成25年10月5日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Ishida M, Kagawa S, Shimoyama K,
Takehara K, Watanabe S, Noma K, Tazawa
H, Hashimoto Y, Matsuoka J, Kobayashi
H, Fujiwara T, Neotargeting HER2
negative cancer cells with
Trastuzumab-based
photoimmunotherapy by virally
transduction of HER2-extracellular
domain、第 19 回 日本遺伝子治療学会
総会、平成 25 年 7 月 5 日、岡山コンベ
ンションセンター（岡山県・岡山市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/r
elease_id375.html](http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id375.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田邊 俊介 (TANABE, Shunsuke)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20534770

(2) 研究分担者

香川 俊輔 (KAGAWA, Shunsuke)

岡山大学・大学病院・准教授

研究者番号：00362971

尾山 貴徳 (OYAMA, Takanori)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：10380164

(3) 連携研究者

藤原 俊義 (FUJIWARA, Toshiyoshi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教
授

研究者番号：00304303

田澤 大 (TAZAWA, Hiroshi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：90415513