

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09566

研究課題名（和文）悪性中皮腫の診断および予後予測に有用なバイオマーカーの確立と新規治療開発

研究課題名（英文）novel development research on the prevention and treatment of malignant mesothelioma

研究代表者

田端 千春（Tabata, Chiharu）

兵庫医療大学・薬学部・教授

研究者番号：90432393

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）：悪性中皮腫は石綿・アスベスト曝露に関連して発生する予後不良の悪性腫瘍である。アスベスト曝露数十年後に発生する悪性中皮腫は今後さらに増加傾向を示すことが予想され、わが国にとっては社会的問題である。悪性中皮腫は有効な治療法がまだ十分に確立されていないため、新規治療法の開発研究は重要である。現在までに研究代表者は、間質性肺炎・肺線維症の病態メカニズムの解明と新規治療法の開発研究を施行してきた。肺線維芽細胞と同様の間葉系細胞である中皮細胞の形質転換で悪性中皮腫は発症する。そのため現在までに行ってきた間質性肺炎・肺線維症の研究成果を中皮腫研究に発展させて、悪性中皮腫の新規治療開発を研究した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、悪性中皮腫に対しては、世界的にもシスプラチン、ペメトレキセドと免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ（一般名：ニボルマブ）」以外の有効な抗がん剤に乏しく、また手術や放射線治療は治療抵抗性であるため、臨床中皮腫の治療は非常に難渋している。そのため新規の抗がん剤の開発研究はわが国だけでなく世界的にも急を要する意義ある研究である。

研究成果の概要（英文）：Malignant pleural mesothelioma is an aggressive malignant tumor of mesothelial origin associated with asbestos exposure. Although recently, asbestos usage has decreased in Western countries and Japan, the incidence of MPM is expected to markedly increase over the next few decades because there is the long latency period between asbestos exposure and tumor development. MPM shows limited response to conventional chemotherapy and radiotherapy. In the present study, we examined novel development research on the prevention and treatment of malignant mesothelioma, the origin of which is mesenchymal cells, similar to lung fibroblasts.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：中皮腫瘍 サイトカイン 間質性肺炎 血管新生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性中皮腫は胸膜・腹膜に発生する悪性腫瘍であり、石綿・アスベスト曝露との関連性が高く予後不良の疾患である。現在わが国ではすでにアスベスト使用は禁止されているが、それまでに断熱材としての建造物材料・ブレーキやボイラーなどアスベストは様々なところで使用されてきた。そのためアスベスト曝露数十年後に発生する悪性中皮腫はわが国でも今後さらに増加傾向を示すことが予想される。アスベストを扱う労働者や労働者の家族、アスベスト工場周辺の住民だけではなくアスベストによる環境曝露者から発生する悪性中皮腫は社会的問題でありその対策はわが国において重要である。悪性中皮腫は1980年代前半には年間100人程度だったが、1995年に500人に増え、2004年には953人に急増している。そして2014年にはおそらく倍の数になると予想されている。しかしながら現在まで悪性中皮腫の早期診断や予後予測に有用なバイオマーカーはいまだ十分に確立されておらず、また予後不良で致死的でその治療法も確立されていないため、それらの開発は世界的に急務である。兵庫医大病院は毎年多くの新規の悪性中皮腫の患者の診療を行っており、国内有数の中皮腫の診療実績がある。悪性中皮腫は抗がん剤治療や放射線治療に抵抗性であり、かつ手術困難である症例が多いため、有効な治療法がまだ十分に確立されていないため、有効な新規治療法の開発研究は世界的に非常に重要である。

2. 研究の目的

悪性中皮腫は中皮細胞のがん化で発症するが、中皮細胞と同様の間葉系細胞である肺線維芽細胞が主たる発症原因である予後不良の難治性肺疾患である間質性肺炎・肺線維症の基礎研究を、研究代表者は現在まで行ってきた。その結果、炎症性サイトカインであるIL-6が肺線維芽細胞の自己増殖因子であること、血管新生因子angiopoietin-1(Ang-1)が肺線維芽細胞の遊走因子であることを見出した。All-trans retinoic acid (ATRA)は急性前骨髄性白血病の治療薬として有効性が高く、現在臨床の場で実際に経口投与にて使用されておりヒトへの安全性も実証されているが、放射線照射マウスモデルおよび特発性肺線維症モデルマウスにおいてATRAは上述したIL-6/IL-6R系の抑制を介した細胞増殖抑制作用に加え、線維化に関連する代表的なサイトカインであるTGF- β 発現抑制を介する線維芽細胞の分化抑制をきたすこと、そのTGF- β 発現抑制はp38MAPK/NF- κ B経路を介することを証明し、さらにカプランマイヤー法にて照射後晩期障害による死亡率がATRAにより著明に減少することを実証することにより、ATRAの肺線維症への臨床応用の可能性を示唆した。(Tabata C, et al. All-trans retinoic acid modulates radiation-induced proliferation of lung fibroblasts via IL-6/IL-6R system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 290, 597-606, 2006.)(Tabata C, et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 174(12):1352-60, 2006)

また多発性骨髄腫の治療薬として最近臨床で注目されているサリドマイドが、特発性肺線維症モデルマウスにおいてAng-1などの血管新生因子を抑制することで肺線維症抑制効果をもつことを実証した。(Tabata C, et al. Thalidomide prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Immunol.*, 179, 708-14, 2007.)

さらにサイトカインがその病態に関連がある関節リウマチ(RA)に着目し、RA患者の関節に発現するCalpain (calcium-dependent intracellular cysteine protease)と肺線維症の関連の研究の結果、Calpain inhibitorであるCalpeptinが、特発性肺線維症モデルマウスにおいて肺線維症抑制効果をもつことを実証した。(Tabata C, et al. The Calpain inhibitor Calpeptin Prevents Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *Clin Exp Immunol.* 162:560-7, 2010.)

間質性肺炎・肺線維症の主要な原因細胞のひとつが肺線維芽細胞であるが、その肺線維芽細胞と同様の間葉系細胞である中皮細胞の形質転換で悪性中皮腫は発症する。そのため研究代表者は、上記のような現在までに行ってきた間質性肺炎・肺線維症の研究成果を中皮腫研究に発展させて、悪性中皮腫の新規治療開発を研究目的としている。

現在、悪性中皮腫に対しては、世界的にもシスプラチン、ペメトレキセドと免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ(一般名:ニボルマブ)」以外の有効な抗がん剤に乏しく、また手術や放射線治療は治療抵抗性であるため、臨床上中皮腫の治療は非常に難渋している。そのため新規の抗がん剤の開発研究はわが国だけでなく世界的にも急を要する意義ある研究である。

3. 研究の方法

上皮型・肉腫型・混合型の4種類の悪性中皮腫細胞と正常中皮細胞を用いた。これらの細胞に対して、カルパイン阻害剤であるカルペプチンの細胞増殖抑制効果などについて検討した。

サイトカインなどの定量 (Real-time RT-PCR や ELISA; IL6, TGF-beta, PDGF, VEGF など)

コラーゲン産生の定量 (Sircol assay)

免疫染色 (alpha-SMA, vimentin, IL6, TGF-beta など)

MTT などの増殖アッセイ

細胞遊走アッセイ

アポトーシスアッセイ

などの測定。

4. 研究成果

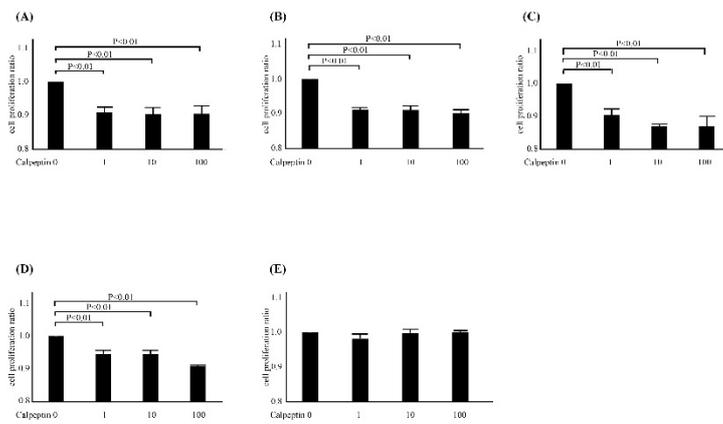
研究代表者は以前、カルシウム依存性細胞内プロテアーゼであるカルパインを抑制することで間質性肺炎・肺線維症の進行を抑制できることを細胞およびマウスを用いた基礎研究で実証している。それらの研究成果を、肺線維芽細胞と同様の間葉系細胞である中皮細胞の形質転換で発症する悪性中皮腫に応用した。

カルペプチンは上皮型・肉腫型・混合型の4種類の悪性中皮腫細胞すべてにおいて、細胞増殖抑制効果を示すが、正常中皮細胞の増殖には影響しなかった。(FIGURE 1)

そのメカニズムの1つとして、血管新生に関するサイトカインである angiopoietin (Ang)-1 は悪性中皮腫細胞の自己増殖因子であること、さらに Ang-1 とそのレセプターである Tie-2 の発現をカルペプチンは NF- κ B を介して抑制することを世界ではじめて見出し、報告した。

今回の研究結果は、悪性中皮腫に対するカルパインをターゲットにした新規治療法の臨床応用への可能性を示唆した。さらに胸部悪性腫瘍である肺がんとカルパインの関連性も見出し、報告した。

FIGURE 1



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tabata C, Tabata R, Nakano T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Calpeptin Prevents Malignant Pleural Mesothelioma Cell Proliferation via the Angiopoietin-1/Tie-2 System.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Asian Pac J Cancer Prev.	6. 最初と最後の頁 3405-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tabata C, Tabata R, Nakano T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Calpeptin Prevents angiopoietin-1-induced proliferation of non-small cell lung cancer A549 cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Clin Exp Pathol.	6. 最初と最後の頁 3672-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Tsukamoto Y, Hashimoto M, Yasumizu R, Kojima M.	4. 巻 102
2. 論文標題 Slow-Growing Mediastinal Grey Zone Lymphoma Originating From a Formerly Resected Multilocular Thymic Cyst.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg.	6. 最初と最後の頁 e561-e563.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.athoracsur.2016.04.101.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Iwama H, Yasumizu R, Kojima M.	4. 巻 468
2. 論文標題 CD27-positive hairy cell leukemia-Japanese variant.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Virchows Arch.	6. 最初と最後の頁 375-9.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-015-1881-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Thanh TD, Tho NV, Lam NS, Dung NH, Tabata C, Nakano Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Simian virus 40 may be associated with developing malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 2051-2056.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.4174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Yasumizu R.	4. 巻 21
2. 論文標題 Severe cytomegalovirus colitis with highly elevated sIL-2R mimicking aggressive transformation of adult T-cell lymphoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Antivir Ther.	6. 最初と最後の頁 641-645.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3851/IMP3050.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tabata C, Tabata R, Hirai T, Yasumizu R.	4. 巻 50
2. 論文標題 Pneumocystis pneumonia associated with peripheral lymphocytosis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma, resembling immune reconstitution syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Microbiol Immunol Infect.	6. 最初と最後の頁 730-732.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmii.2016.06.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Yamamoto N, Shibuya S, Yasumizu R, Kojima M.	4. 巻 63
2. 論文標題 Progressive peripheral CD8+ T lymphocytosis complicated by pure red cell aplasia following immunosuppressive therapy for thymoma-associated myasthenia gravis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunopharmacol.	6. 最初と最後の頁 14-18.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2018.07.030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Okamura M, Takei Y, Ohshima K.	4. 巻 98
2. 論文標題 Successful treatment of monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma with pralatrexate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 1301-1303.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3491-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tabata R, Tabata C, Uesugi H, Takei Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Highly aggressive plasmablastic neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunopharmacol.	6. 最初と最後の頁 213-217.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2019.01.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田端千春、田端理英
2. 発表標題 Calpeptin Prevents Malignant Pleural Mesothelioma Cell Proliferation via the Angiopoietin-1/Tie-2 System
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔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