

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08713

研究課題名(和文) 臨床応用を目的とした膵癌におけるオメガ3不飽和脂肪酸の抗血管新生効果の検討

研究課題名(英文) Anti-angiogenic effect of omega-3 unsaturated fatty acids in pancreatic cancer for clinical application

研究代表者

林 祐一 (Hayashi, Yuichi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

研究者番号：60811726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：オメガ3不飽和脂肪酸の作用に転写因子NF- κ Bシグナルが関与することから、代表的なオメガ3不飽和脂肪酸であるEPAやDHAからの代謝産物であるレゾルピンを用いて実験をおこなった。NF- κ Bの下流にある血管新生因子としてVEGFをターゲットとし、レゾルピン投与によるVEGF産生量を検討した。レゾルピン濃度依存的にVEGF産生量を抑制しうる結果を得ていたが、再現性を検証した結果、レゾルピンに溶解するDMSO濃度により結果が大きく異なることが判明した。以上より、オメガ3不飽和脂肪酸のうちレゾルピンでは膵癌に対する抗腫瘍効果が得られる可能性が低いことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既報では、日本での大規模な疫学調査により、魚由来のオメガ3不飽和脂肪酸を多く摂取している群と摂取量が少ない群と比較し、膵癌の発症リスクが0.7倍に減ることが報告されている。今回、オメガ3不飽和脂肪酸の代謝産物レゾルピンでは、その抑制効果および原因究明には至らなかったが、オメガ3不飽和脂肪酸が膵癌抑制に寄与する可能性はあり、今後の研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Since the transcription factor NF- κ B signaling is involved in the effects of omega-3 unsaturated fatty acids, we conducted experiments using resolvin, a metabolite of EPA and DHA, which are representative omega-3 unsaturated fatty acids. VEGF was targeted as an angiogenic factor downstream of NF- κ B, and the amount of VEGF produced by resolvin administration was examined. The results showed that VEGF production was inhibited in a resolvin concentration-dependent manner, but the reproducibility of the results showed that the results differed greatly depending on the concentration of DMSO dissolved in resolvin. These results indicate that resolvin is unlikely to have antitumor effects on pancreatic cancer among omega-3 unsaturated fatty acids.

研究分野：消化器外科

キーワード：レゾルピン オメガ3不飽和脂肪酸 血管新生 NF- κ B 膵癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は悪性度の極めて高い癌であり、膵癌全体の5年生存率は10%を下回る。既存の治療の効果は十分といえず、膵癌の予防ならびにより有効な治療法の開発が急務である。我々は転写因子 NF- κ B が、膵癌の発癌に関与していることを報告した。また、膵癌に抗癌剤が効きにくい理由として、転写因子 NF- κ B が恒常的に活性化し、転移能の高い膵癌は NF- κ B の活性がさらに高く、血管新生能が高いことを解明した。さらに、NF- κ B の抑制により、血管新生因子 VEGF や IL-8 の産生は低下し、血管新生は抑制されることを発見した¹⁾。これらのことから NF- κ B は新規分子標的薬剤のターゲットになりうると思われるが、既存の NF- κ B 阻害薬は副作用が強いことから臨床応用には至っていない。

日本で行われた大規模な疫学調査が、2015年に報告され、魚由来のオメガ3不飽和脂肪酸の摂取が、膵癌の発症リスクを0.7倍に減らすことが報告された²⁾。この結果は、オメガ3不飽和脂肪酸の摂取により、膵癌発症率を低下させる可能性があること、および膵癌治療に応用できる可能性があることを示唆する。オメガ3不飽和脂肪酸である EPA や DHA は代謝によってレゾルビンやプロテクチンといった抗炎症性の脂質メディエーターに変換される。これらは強力な抗炎症作用をもち、NF- κ B を阻害することが報告されている³⁾が、膵癌の血管新生に関する報告はなく、その分子生物学的機構は十分に解明されていない。

1) Matsuo Y, Sawai H, Ochi N, et al. Dig Dis Sci, 55(4):1167-76, 2010

2) Hidaka A, et al. Am J Clin Nutr, 102:1490-7, 2015

3) Spite M, Norling LV, Summers L, et al. Nature, 461:1287-91, 2009

2. 研究の目的

オメガ3不飽和脂肪酸の摂取が、膵癌の発症リスクを減らすというインパクトの高い結果が報告されたが、オメガ3不飽和脂肪酸が膵癌細胞の NF- κ B 活性の低下を誘導し、実際に膵癌に対して抑制的に働くのかを解明することが本研究の核心である。実際には、オメガ3不飽和脂肪酸が膵癌の NF- κ B 活性を抑制し腫瘍血管新生を阻害することを実証することを目的とした。

3. 研究の方法

オメガ3不飽和脂肪酸の代謝産物であるレゾルビンを用いて実験をおこなった。

レゾルビンによる膵癌細胞株の増殖能への影響を Cell Proliferation assay で評価した

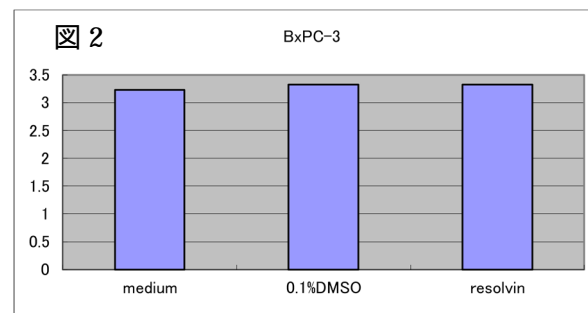
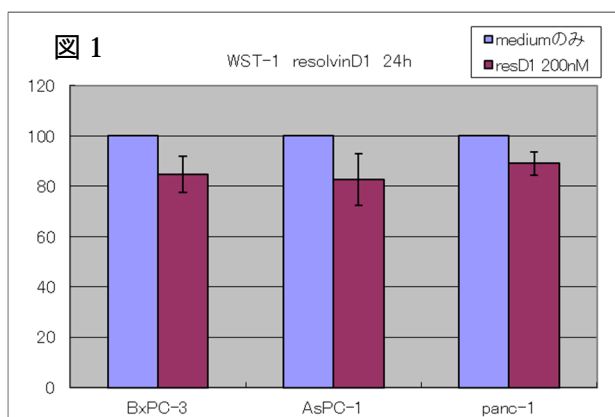
レゾルビンによる膵癌細胞の血管新生因子の産生変化を ELISA で検証した。

4. 研究成果

レゾルビン D1 はオメガ3不飽和脂肪酸の EPA や DHA の代謝産物の一つである。レゾルビン D1 に対する膵癌細胞株の増殖能を WST-1 で検証した。

レゾルビン D1 200nM 投与により、BxPC-3, AsPC-1, panc-1 いずれの膵癌細胞株において増殖能を抑制しうる結果を当初得た(図1)。しかし、再現性の検証実験を繰り返していくうちに、レゾルビン D1 の溶媒である DMSO 濃度による影響が疑われた。そこで、DMSO のみのコントロール群を加えた実験をおこない検証した。その結果、増殖能を抑制しうる再現性が得られず、また、レゾルビン D1 投与による影響ではなく DMSO の影響による可能性のほうが強く考えられた(図2)。

次に、膵癌細胞株の培養上清を採取し、ELISA で VEGF の産生量の変化を検討した。コントロールと比べ、レゾルビン D1 処理群で VEGF 産生量の低下を認めた。レゾルビン D1 100nM よりも 1 μ M のほうがより VEGF の産生量が低下しており、レゾルビン D1 は濃度依存性に膵癌細胞株の VEGF 産生を抑制する可能性が考えられた(図3)。しかし、前項と同様、その後の解析で、

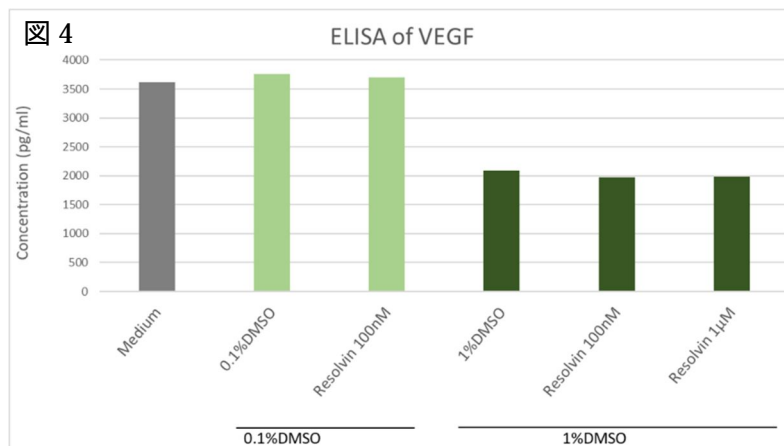
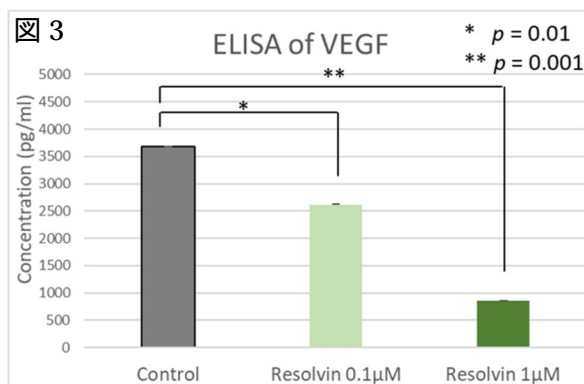


DMSO 濃度により結果が大きく左右されることが判明した(図4)。レゾルビン D1 の溶解に使用する DMSO 濃度を一定にして、実験を繰り返した結果、レゾルビン D1 の濃度変化による VEGF 産生量の変化は認められなかった。

今後の検討として、レゾルビン D1 そのものの作用を確認するために、溶媒を変更するなどの検討余地があると考えます。また、レゾルビン以外の活性代謝物の検討をおこなうことも今後の課題として挙げられる。

最後に

本研究では、オメガ3 不飽和脂肪酸の効果について検証が十分できなかった。効率性や研究計画などの見直しをおこなっていきたいと考える。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	松尾 洋一 (Matsuo Yoichi) (40381800)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	高橋 広城 (Takahashi Hiroki) (30381792)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	
研究分担者	坪井 謙 (Tsuboi Ken) (80592500)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関