

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790495

研究課題名（和文） 炎症と線維化・癌化の遺伝子発現プロファイル変化とイメージング

研究課題名（英文） Profiling and imaging of the gene expression in inflammation, fibrogenesis and carcinogenesis

研究代表者

北村 直人 (KITAMURA NAOTO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：30306691

研究成果の概要：

肝臓、膵臓において、DMN 炎症・線維化ラットにおける follistatin による炎症・線維化抑制効果、および、TGF ファミリーを中心とした発現遺伝子の変化について解析した。

TGF-alpha シグナルに關与する EGFR を標的とした分子標的治療薬 (trastuzumab) の乳癌細胞に対しての放射線増強効果と発現遺伝子の変化について検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：線維化、癌化、放射線、遺伝子、TGF ファミリー、EGFR、イメージング

1. 研究開始当初の背景

研究者は、TGF ファミリーのシグナルカスケ

ードを中心とした炎症、線維化、癌化のメカ

ニズム解明に尽力してきた。TGF beta ファミ

リーである activin の働きを抑制する follistatin により、薬剤による肝線維化を抑制することが可能であることを研究し、学会などでその成果を報告してきた。Follistatin や activin は分化などにも深く関与しており、臨床応用にあたっては正常臓器への影響を慎重に評価する必要があった。近年、TGF ファミリーである TGF α シグナルに關与する EGFR を標的とした分子標的治療薬 trastuzumab が臨床応用され、乳癌治療に広く利用されるようになった。また、放射線療法との併用効果について、放射線感受性増強効果も報告が見られるようになった。放射線照射後には正常組織も線維化を来すことが知られているが、trastuzumab を併用した場合の線維化への影響やサイトカインの発現変化に関する報告は見られず、TGF ファミリーの発現変化を解析することは、臨床的には、trastuzumab や放射線照射による臓器・組織への影響の評価に、また、将来的に follistatin に近い物質を臨床応用できた際にも重要な情報が得られるものと思われた。また、これらの mRNA の変化をイメージングできれば、trastuzumab による治療効果

や副作用について、早期に、非侵襲的に評価することが可能となると思われた。

2 . 研究の目的

(1) 肝臓・膵臓における炎症・線維化、癌化における発現遺伝子の変化

本研究の最終的な目的は、正常細胞、および、腫瘍細胞について、放射線照射や抗癌剤などによる炎症・線維化における TGF ファミリーを中心とした発現の変化する遺伝子 (mRNA) について、RI 標識によりイメージングを行い、炎症や線維化、癌化、アポトーシスについての変化を捉えること、また、膵臓や肝臓において癌化に關与する遺伝子を発見し、イメージングすることにある。

(2) TGF α シグナルに關与する EGFR を標的とした分子標的治療薬 trastuzumab と線維化・腫瘍抑制効果について

TGF α シグナルに關与する EGFR を標的とした分子標的治療薬 trastuzumab に放射線感受性増強効果や臓器保護作用があるとする研究報告も見られるが、そのメカニズムは

解明されておらず、TGF ファミリーを中心とした遺伝子変化を解析し、さらにはイメージングすることにより、線維化や癌化の早期判定や治療効果予測などへの将来的な応用を目指す。

3 . 研究の方法

(1)

肝臓・膵臓における炎症・線維化、癌化における発現遺伝子

Wistar 系ラットを用いて、Halothene 麻酔下に dimethylnitrosamine を連日腹腔内投与して、肝臓と膵臓の慢性炎症 / 線維化モデルを作成した。治療薬として follistatin を、対照として生理食塩水を尾静脈投与した。3 週間後に肝臓、膵臓を摘出し、炎症・線維化について評価した。

膵臓癌のイメージング

膵臓癌に対する特異的抗体を RI 標識した。膵臓癌細胞 (PANC -1、HPC -yo) をヌードマウスに移植し、担癌マウスに RI 標識抗体を投与した。投与後に、各臓器、腫瘍などを採取し、biodistribution について解析した。

(2)分子標的治療薬 trastuzumab と線維化・腫瘍抑制効果について

数種類の乳癌細胞について、EGFR の発現量を評価した。おのおのの細胞について、コロンニー法により、放射線感受性を解析した。

4 . 研究成果

研究の主な成果

(1)

肝臓・膵臓における炎症・線維化、癌化における発現遺伝子

治療群では、対照群と比較して、3 週間後の生存率は有意に改善した。また、炎症・線維化は有意に抑制されていた。線維化に係る activin や TGF-beta などのサイトカインの発現は、follistatin により抑制されており、サイトカインの抑制が線維化抑制に関与した可能性が示唆された。アポトーシスについても、治療群では有意に抑制されていた。

膵臓癌のイメージング

膵臓癌に対する特異的抗体を RI にて標識して、膵臓癌に対する特異的集積を in vivo、in vitro との双方で確認した。

(2) 分子標的治療薬 trastuzumab と線維化・腫瘍抑制効果について

EGFR 発現量の異なる乳癌細胞について、放射線による生存曲線を求めた。乳癌に対する特異的抗体 (trastuzumab) の乳癌細胞に対しての放射線増強効果、trastuzumab の有無や放射線照射に伴う遺伝子 (mRNA) 発現の変化について解析をすすめている。

国内外における位置づけ、インパクト

腫瘍特異的な蛋白や遺伝子を標的としたイメージングは、究極の非侵襲的な腫瘍局在診断方法と思われる。また、そうしたイメージングが可能となれば、放射線核種をベータ線核種へと変更することで、腫瘍特異的な放射線治療をも可能となりうる。発現に変化のあった mRNA を対象としたドラッグデザインは、さらなる研究・開発により、こうした腫瘍特異的な局在診断、放射線治療への応用も期待できると思われる。今後、開発したドラッグデザインをもちいて、標識物質を作成し、乳癌や膵臓癌へのターゲティング・イメージングを検討している。

Trastuzumab と放射線による抗腫瘍効果増

強効果に関しては、すでいくつかの報告が見られている。しかし、遺伝子発現について解析し、また、その mRNA のイメージングに関しての報告は見られない。いくつかの乳癌細胞について、mRNA の発現と腫瘍縮小効果への影響についての検討を重ねれば、trastuzumab や放射線照射についての、治療効果の非侵襲的な早期判定・効果予測にも応用可能と思われる。

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 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[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]

6 . 研究組織

(1)研究代表者

北村 直人 (KITAMURA NAOTO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：30306691