

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18740

研究課題名（和文）VEGFR阻害による甲状腺未分化癌の再分化誘導治療の開発

研究課題名（英文）Development of redifferentiation-inducing therapy for anaplastic thyroid cancer by VEGFR inhibition

研究代表者

熊代 奈央子（KUMASHIRO, NAOKO）

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：50746435

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：切除不能の頭頸部扁平上皮癌の治療は放射線治療もしくは薬物治療（抗がん剤治療、免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬）が行われている。チロシンキナーゼ阻害薬（レンバチニブ）は他癌腫に対する抗腫瘍効果が報告されているが、頭頸部扁平上皮癌に対する治療効果は明らかに証明されていない。我々はマウスを用いてレンバチニブが頭頸部扁平上皮癌の腫瘍増殖を抑制することを証明した。またこのレンバチニブは甲状腺癌の治療薬として保険適応が通っているが、他薬剤との併用療法の有効性は明らかに証明されていない。我々はレンバチニブとMEK阻害剤の併用療法により、各々の単剤投与よりも高い腫瘍効果が得られることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部扁平上皮癌に対してレンバチニブはまだ保険収載となっていないが、本研究でその抗腫瘍効果を明らかにしたことにより、転移再発例への治療選択肢が広がるきっかけになると考えている。またレンバチニブは従来甲状腺癌に対する治療薬として使われていたが、未分化癌への治療効果は十分ではなかった。本研究でレンバチニブとMEK阻害薬との併用療法が、単剤療法よりも高い抗腫瘍効果が明らかになったことから、予後不良な甲状腺未分化癌の治療選択肢が今後広がっていく可能性がある。

研究成果の概要（英文）：あRadiation therapy or drug treatment (anticancer drug treatment, immune checkpoint inhibitor, molecular target drug) is used to treat unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Tyrosine kinase inhibitors (lenvatinib) have been reported to have antitumor effects on other carcinomas, but their therapeutic effects on squamous cell carcinoma of the head and neck have not been clearly demonstrated. We used mice to demonstrate that lenvatinib suppresses tumor growth in squamous cell carcinoma of the head and neck.

Lenvatinib is also covered by insurance as a treatment for thyroid cancer, but the effectiveness of combination therapy with other drugs has not been clearly demonstrated. We have demonstrated that the combination therapy of lenvatinib and MEK inhibitors provides a higher tumor effect than each single agent.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：甲状腺未分化癌 頭頸部扁平上皮癌 レンバチニブ チロシンキナーゼ阻害薬 MEK阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌の再発転移症例は従来放射線治療や抗癌剤療法、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬などを用いるが、治療選択肢はまだ限られている現状である。

また甲状腺未分化癌は診断からの1年生存率が10%と非常に予後不良な癌である。2015年にチロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブが登場してから予後は改善しつつあるが、まだまだ十分な治療効果は得られていない状況である。

2. 研究の目的

(1) 頭頸部扁平上皮癌の中心的治療は外科治療と放射線治療である。切除不能例や再発・転移症例には従来の殺細胞性抗癌剤を用いた化学療法、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤に限られ、治療成績は著しく低いのが現状である。チロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブ(E7080)は、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、維芽細胞増殖受容体(FGFR)や血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)などに対して強い阻害活性を持つことが報告されており、甲状腺癌や肝細胞癌に対して用いられる。

しかしE7080の頭頸部扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果を明らかにした報告は未だない。我々はプレクリニカルモデルを用いてE7080の頭頸部扁平上皮癌治療の可能性を検討する。

(2) 甲状腺未分化癌は2015年にチロシンキナーゼ阻害剤であるレンバチニブが登場してからは予後が改善しつつあるが、未だ治療効果は十分ではない。加えてレンバチニブによる様々な有害事象によって減量・中止をやむを得ない症例が問題となっている。

我々は、甲状腺未分化癌に対するレンバチニブの薬効を明らかにし、MEK阻害剤を用いた併用治療の可能性についてプレクリニカルモデルで明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ヒト舌扁平上皮癌細胞株HSC-3、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株SATを用いてE7080投与下に細胞増殖実験、XTT Assay、蛍光細胞染色などの実験を行なった。

さらにHSC-3を移植したXenograftモデルマウスを用いてE7080の腫瘍増殖抑制効果を明らかにした。

(2) 甲状腺未分化癌細胞株8505Cを用い、レンバチニブ投与でXTT Assay、蛍光細胞染色、ウェスタンブロットなどの実験を行った。二重阻害による相乗効果を確認するため、MEK阻害剤を併用し、細胞増殖試験、蛍光細胞染色、ウェスタンブロットにて一段と増殖抑制を認める事を証明した。さらにXenograftモデルマウスを用いレンバチニブとMEK阻害の併用効果を確認した。

4. 研究成果

(1) 蛍光細胞染色にてヒト舌扁平上皮癌細胞株はE7080の標的分子であるVEGFR2、FGFR1、PDGFRが発現していた。細胞増殖実験、XTT AssayではE7080の投与により濃度依存的に腫瘍増殖が抑制された(IC50=HSC-3: 30 μ M, SAT: 31 μ M)。

Xenograftモデルマウスを用いたvivo実験では、E7080投与群において、コントロール群と比較して腫瘍増殖が抑制され、摘出した移植腫瘍の免疫染色にてE7080投与群がコントロール群と比較して優位にKi67の発現が低下していた。

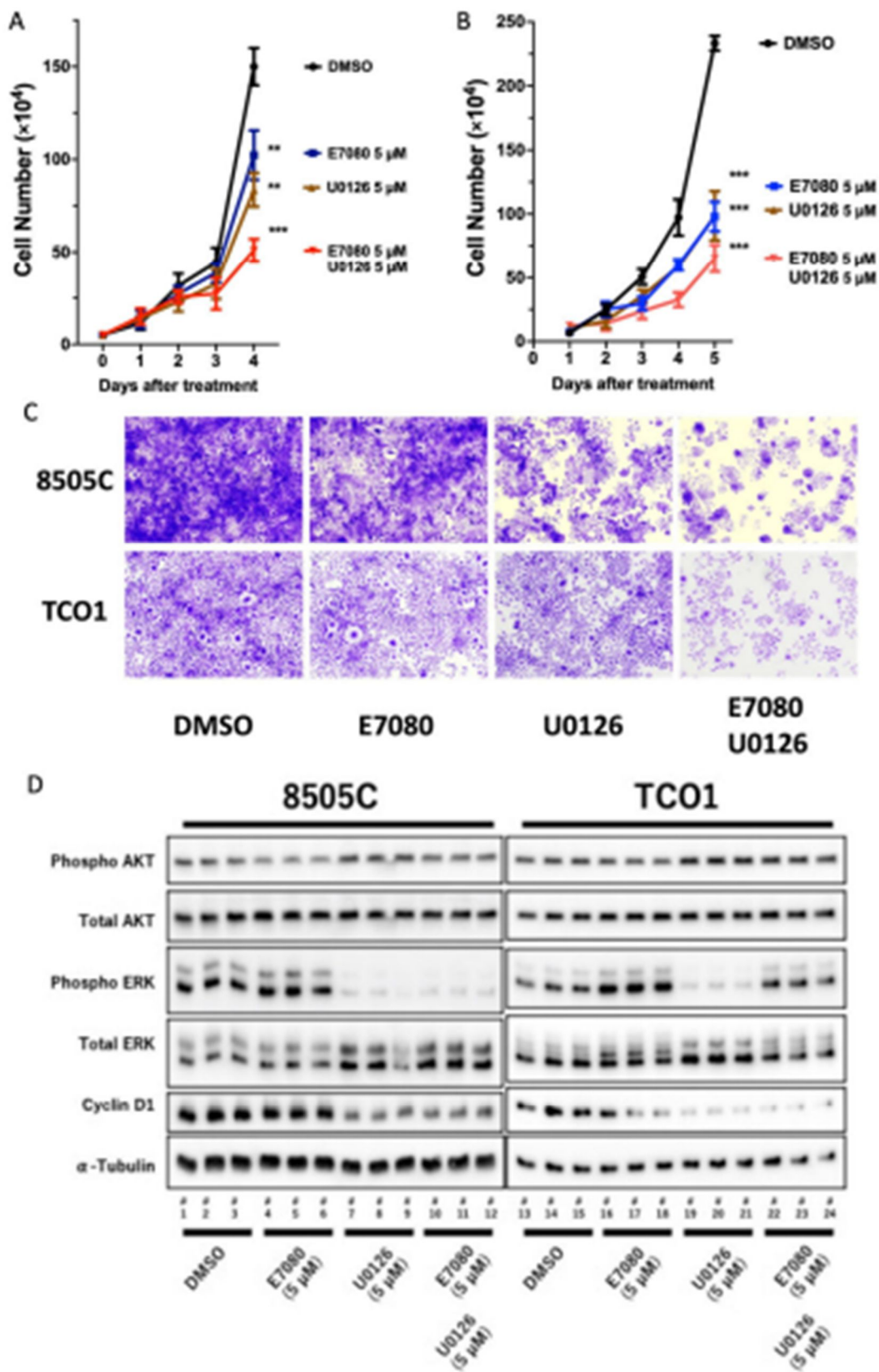
これによりE7080はヒト舌扁平上皮癌細胞に対して抗腫瘍効果を示し、レンバチニブはヒト頭頸部扁平上皮癌に対する新規治療薬として期待できると考えられる。

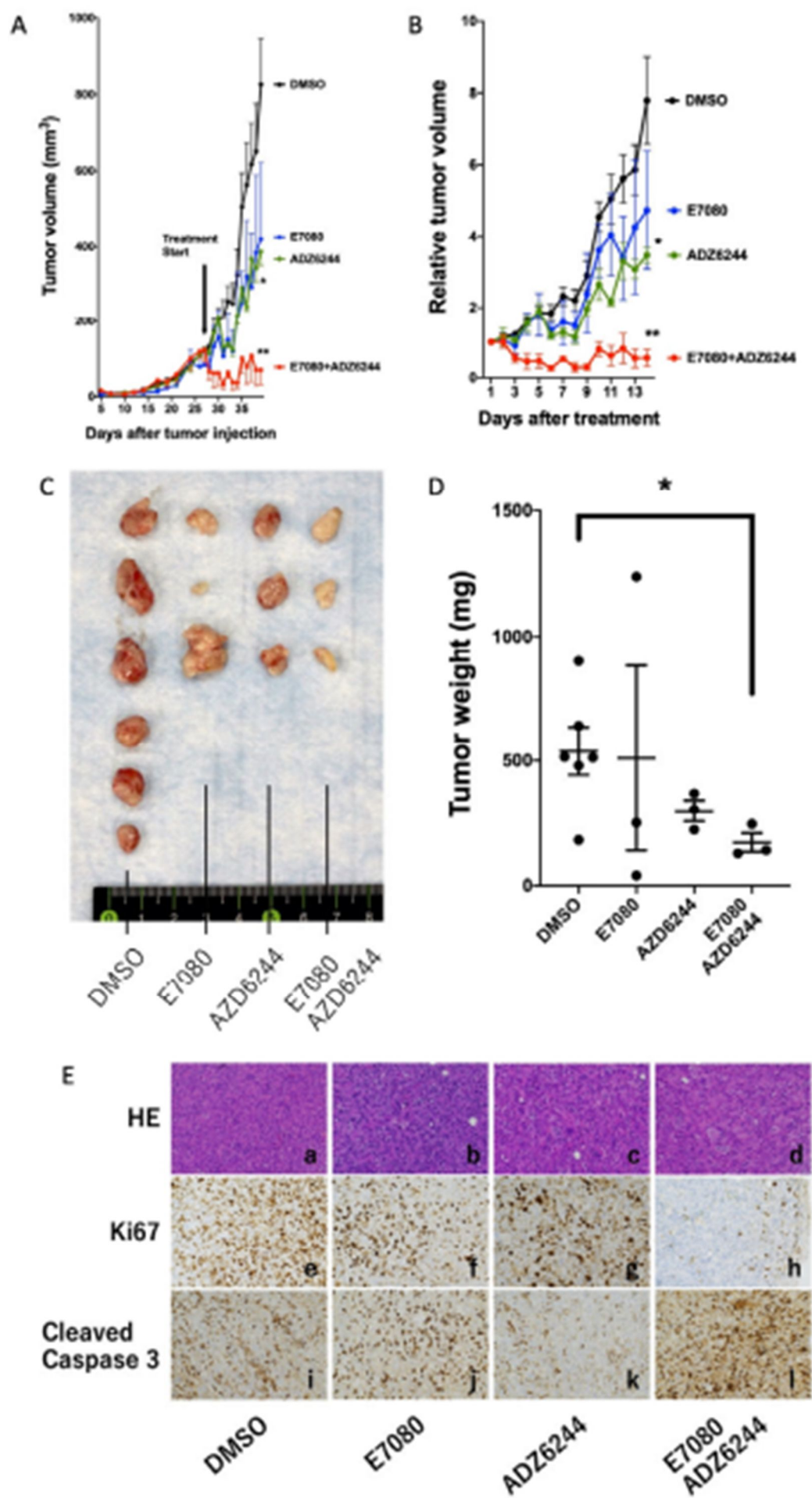
(2) レンバチニブ投与により甲状腺未分化癌セルラインは濃度依存的に腫瘍の増殖が抑制されることがわかった(IC50=24 μ M)。ウェスタンブロットを用いた解析ではAKTのリン酸化が濃度依存的に抑制されるが、MAPK経路であるERKのリン酸化は逆に増加する事がわかった。加えてレンバチニブ単剤投与では蛍光細胞染色によりcleavedcaspase3の増加を認め、アポトーシス誘導されることがわかった。

MEK阻害剤を併用すると、レンバチニブ、MEK阻害剤の単剤投与と比較して腫瘍増殖抑制効果の増強を認めた。二重阻害によりAKTとERKのリン酸化を伴って抑える事をウェスタンブロット

にて確認した。Xenograft モデルマウスを用いた実験では、コントロール群と比較して、レンバチニブ、MEK 阻害剤の単剤投与では腫瘍増殖抑制を認めるも、十分ではなかった。併用することで強く腫瘍増殖が抑制されることがわかった。

これによりレンバチニブ投与は AKT のリン酸化を抑え、アポトーシスを誘導した。MEK 阻害剤の併用により、腫瘍抑制の相乗効果が期待されると考えられた。





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Enomoto Keisuke, Hirayama Shun, Kumashiro Naoko, Jing Xuefeng, Kimura Takahito, Tamagawa Shunji, Matsuzaki Ibu, Murata Shin-Ichi, Hotomi Muneki	4. 巻 13
2. 論文標題 Synergistic Effects of Lenvatinib (E7080) and MEK Inhibitors against Anaplastic Thyroid Cancer in Preclinical Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 862 ~ 862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13040862	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平山俊 榎本圭佑 玉川俊次 保富宗城
2. 発表標題 レンパチニブの頭頸部扁平上皮癌に対する作用機序の検討
3. 学会等名 頭頸部癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本圭佑 平山俊 熊代奈央子 京雪楓 木村貴任 玉川俊次 保富宗城
2. 発表標題 甲状腺未分化癌に対するレンパチニブとMEK阻害剤を併用した分子標的治療の可能性
3. 学会等名 頭頸部癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本圭佑 平山俊 熊代奈央子 武田早織 木村貴任 平岡政信 玉川俊次 早田幸子 保富宗城
2. 発表標題 甲状腺未分化癌治療における分子標的治療での進歩と今後の工夫および展望 甲状腺未分化癌に対するレンパチニブ・MEK阻害剤併用療法の可能性 前臨床試験からの今後の展望
3. 学会等名 日本内分泌外科学会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------