

令和 6 年 9 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20793

研究課題名（和文）膵臓がんの線維化と転移を同時制御する新しい治療戦略

研究課題名（英文）Development of a new treatment approach to control fibrosis and metastasis of pancreatic cancer

研究代表者

友信 奈保子（Tomonobu, Nahoko）

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：80967638

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：膵臓がんは極めて予後不良であり、特にがん間質線維芽細胞が膵臓がんの治療困難性を高めることが問題となっている。我々は、膵臓がんが放出するS100A11が間質線維芽細胞に作用し、膵臓がんの成長と転移を加速するという成果を得た。S100A11と受容体群の遮断が、膵臓がんにおける間質増大と浸潤抑制に効果的であると考え、S100A11中和抗体を開発することとした。本研究では、S100A11中和抗体による膵臓がん細胞の遊走能・浸潤能の減弱、線維芽細胞の活性化および増殖の抑制を観察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質細胞領域の占める割合の多い膵臓がんは、特に難治性である事が指摘されており、間質細胞を標的とした次世代型治療法の確立が望まれている。本研究結果から創出する新たな製剤S100A11中和抗体は将来的に治療困難とされる膵臓がんの革新的医薬品の創出にもつながる大きな展望がある。S100A11の関わる疾患は、がん細胞の増殖・転移のみならず、炎症の関わる種々臓器線維症、神経変性疾患、2型糖尿病性、自己免疫疾患など、広範にわたる。本研究により創出する製剤は、これら広範な疾患における病態発症と憎悪に対する共通の対策を提供することになり、その意義は極めて大きいものと考えている。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer is associated with poor prognosis, especially cancer stromal fibroblasts, which make treatment more challenging. In our previous study, we found that S100A11 secreted by pancreatic cancer stimulates stromal fibroblasts and accelerates the progression of pancreatic cancer. We hypothesized that blockade of S100A11 and its receptor would be effective in inhibiting stromal growth and cancer invasion in pancreatic cancer, and developed an S100A11 neutralizing antibody. Our antibody attenuated the migration and invasive ability of pancreatic cancer cells and suppressed the proliferation of fibroblasts. Therefore, our findings suggest that the efficacy of S100A11 neutralizing antibody against pancreatic cancer and stromal fibroblast augmentation.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：膵臓がん S100A11

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特定の“がん系統”により、特定の“転移先臓器”が高い確率で決まるといういわゆる、“種(がん)”と“土(好みの臓器)”に例えられる側面の転移解析は十分に進んでいない。この種と土に関わるクロストークの機構を分子レベルで解明できれば、より精密で効果的ながん転移抑制についての革新的な精密医療戦略を構築することが可能である。我々は、この Precision Therapy に「転移先臓器が放出する S100A8/A9 タンパク質複合体:Soil signal」と「がん細胞側の S100A8/A9 受容体: Soil sensor」の関係を遮断する手法に大きな希望を見出し、その関係を遮断する制御製剤を開発するに至った。

開発製剤は、5種の S100A8/A9 吸着性デコイタンパク質製剤と S100A8/A9 中和抗体である。これには、EMMPRIN の発見を発端とする複数の重要な新規 S100A8/A9 受容体群(新規 S100 Soil Sensor Receptors : SSSRs (MCAM, ALCAM, EMMPRIN, NPTN α & β))の発見と、これら新規受容体群を分子標的とした場合の転移抑制効果が絶大であったことが基盤となっている。これらの成果から、SSSRs の遮断は、治療困難ながんとして周知な膵臓がんの転移抑制にも効果を発揮するのではないかと考えた。

膵臓がんでは、がん間質線維芽細胞の増加による線維化が治療困難性とがん細胞の早期転移に働くことが知られている。この線維化を抑制する有効な製剤が現状存在しない。この問題に関して申請者は最近、膵臓がんが放出する S100A11 が、受容体 RAGE を介して間質線維芽細胞に作用することで、膵臓がんの成長と転移を著しく加速することを見出した。当研究から、デコイ製剤の 1 つ exRAGE-Fc が膵臓がんにおいて、間質の増大を強力に抑制し、膵臓がんの血中循環がん細胞(CTCs)の数の増大(転移に必須な過程)も抑制する成果を得たのである。上記より、S100A11-SSSRs (RAGE が有力候補)遮断が、膵臓がん原発巣における間質増大と浸潤抑制に有力と考えた。現状、有効な治療薬が存在せず治療の困難な膵臓がんを制御することができれば、新規治療法の確立につながると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、我々のこれまでのタンパク質製剤開発のノウハウを結集して作製された S100A11 中和抗体が膵臓がんの鎮静化に効果があるかどうかを評価し、難治性膵臓がんにも有効な新しい治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 膵臓がん細胞と線維芽細胞共培養系による膵臓がん細胞の遊走評価

ポイデンチャンバー法を用いて、上層に膵臓がん細胞 PK-8、下層に線維芽細胞 MEF を播種した。下層に S100A11 タンパク質と IgG(抗体のコントロール)、抗 S100A11 抗体を添加し、24 時間後にインサートの外側に走化した細胞を HE 染色し、細胞数を計測した。

(2) 膵臓がん細胞と線維芽細胞共培養系による膵臓がん細胞の浸潤評価

ポイデンチャンバー法を用いて、上層に Matrigel をコートし PK-8、下層に MEF を播種した。下層に S100A11 タンパク質と IgG もしくは抗 S100A11 抗体を添加し、24 時間後にインサートの外側に浸潤した細胞を HE 染色し、細胞数を計測した。

(3) 膵臓がん細胞と線維芽細胞共培養系による線維芽細胞増殖評価

PK-8 と CFSE で染色した MEF を混合し、S100A11 タンパク質と IgG もしくは抗 S100A11 抗体を添加した。24 時間後に細胞を剥離し、FACSCanto II で MEF の増殖を評価した。

(4) 線維芽細胞活性化評価

MEF を播種し、S100A11 タンパク質と IgG もしくは抗 S100A11 抗体を添加した。3 時間後に細胞を回収し WB にて線維芽細胞活性化マーカーを検出した。

4 . 研究成果

共培養系を用いて膵臓がん細胞の遊走能・浸潤能の評価を行なった。開発抗体は膵臓がんの遊走・浸潤を抑制し、混合培養時の線維芽細胞の増殖を抑制した。線維芽細胞膜上に存在する RAGE の下流で活性化するタンパク質のリン酸化状態を確認したところ、S100A11 タンパク質によって亢進したリン酸化を抑制したことが観察された。

以上の検討から、我々が作製した抗体が膵臓がん進展の抑制に効果的であることが示唆された。さらなる有効性の検証のため、膵臓がん細胞株と線維芽細胞から形成させたマウス皮下腫瘍動物モデルを用いて、実際に腫瘍が縮小するか、線維芽細胞の増殖が抑制されるかを検討していく。また、我々が以前に開発した S100A8/A9 抗体も線維化の抑制に寄与することから、併用した場合の効果についても検証していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nahoko Tomonobu, Rie Kinoshita, Hidenori Wake, Yusuke Inoue, ..., Hitoshi Murata, Ken-ichi Yamamoto, I Wayan Sumardika, Youyi Chen, Junichiro Futami, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi, Eisaku Kondo, Shinichi Toyooka, Masahiro Nishibori, Masakiyo Sakaguchi	4. 巻 23
2. 論文標題 Histidine-Rich Glycoprotein Suppresses the S100A8/A9-Mediated Organotropic Metastasis of Melanoma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231810300	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 該当する

1. 著者名 Acosta Gonzalez Herik Rodrigo, Nahoko Tomonobu, Haruka Yoneda, Rie Kinoshita, ..., Hitoshi Murata, Ken-ichi Yamamoto, Junichiro Futami, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi, Yusuke Inoue, Eisaku Kondo, Shinichi Toyooka, Masahiro Nishibori, Masami Watanabe, Yasutomo Nasu, Masakiyo Sakaguchi	4. 巻 634
2. 論文標題 Toll-like receptor 4 promotes bladder cancer progression upon S100A8/A9 binding, which requires TIRAP-mediated TPL2 activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 83-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.116	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 該当する

1. 著者名 Shuichiro Okamoto, Kei Miyano, Tominari Choshi, Norihiko Sugisawa, Takashi Nishiyama, Rika Kotouge, Masahiro Yamamura, Masakiyo Sakaguchi, Rie Kinoshita, Nahoko Tomonobu, Naoki Katase, ..., Robert M. Hoffman, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi	4. 巻 155
2. 論文標題 Inhibition of pancreatic cancer-cell growth and metastasis in vivo by a pyrazole compound characterized as a cell-migration inhibitor by an in vitro chemotaxis assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 113733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113	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 該当する

1. 著者名 Takamasa Nakasuka, Kadoaki Ohashi, Kazuya Nishii, Atsuko Hirabae, Sachi Okawa, Nahoko Tomonobu, Kenji Takada, Chihiro Ando, Hiromi Watanabe, Go Makimoto, Kiichiro Ninomiya, Masanori Fujii, Toshio Kubo, Eiki Ichihara, Katsuyuki Hotta, Masahiro Tabata, Hiromi Kumon, Yoshinobu Maeda, Katsuyuki Kiura	4. 巻 178
2. 論文標題 PD-1 blockade augments CD8+ T cell dependent antitumor immunity triggered by Ad-SGE-REIC in Egfr-mutant lung cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2023.01.018	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 Daisuke Hirabayashi, Ken-ichi Yamamoto, Akihiro Maruyama, Nahoko Tomonobu, Rie Kinoshita, Youyi Chen, Ni Luh Gede Yoni Komalasari, Hitoshi Murata, Yuma Gohara, Fan Jiang, Jin Zhou, I Made Winarsa Ruma, I Wayan Sumardika, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi, Shinichi Toyooka, Yusuke Inoue, Masakiyo Sakaguchi	4. 巻 13
2. 論文標題 LOXL1 and LOXL4 are novel target genes of the Zn2+-bound form of ZEB1 and play a crucial role in the acceleration of invasive events in triple-negative breast cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1142886	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 該当する

1. 著者名 Yuma Gohara, Nahoko Tomonobu, Rie Kinoshita, Junichiro Futami, Lena Audebert, Youyi Chen, Ni Luh Gede Yoni Komalasari, Fan Jiang, Chikako Yoshizawa, Hitoshi Murata, Ken-Ichi Yamamoto, Masami Watanabe, Hiromi Kumon, Masakiyo Sakaguchi	4. 巻 101
2. 論文標題 Novel extracellular role of REIC/Dkk-3 protein in PD-L1 regulation in cancer cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)	6. 最初と最後の頁 431-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00109-023-02292-w	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 該当する

1. 著者名 Tong Gao, Xu Yang, Masayoshi Fujisawa, Toshiaki Ohara, Tianyi Wang, Nahoko Tomonobu, Masakiyo Sakaguchi, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa	4. 巻 24
2. 論文標題 SPRED2: A Novel Regulator of Epithelial-Mesenchymal Transition and Stemness in Hepatocellular Carcinoma Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International journal of molecular sciences	6. 最初と最後の頁 4996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24054996	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 該当する

1. 著者名 Komalasarini Ni Luh Gede Yoni, Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Chen Youyi, Sakaguchi Yoshihiko, Gohara Yuma, Jiang Fan, Yamamoto Ken-ich, Murata Hitoshi, Ruma I Made Winarsa, Sumardika I Wayan, Zhou Jin, Yamauchi Akira, Kuribayashi Futoshi, Inoue Yusuke, Toyooka Shinichi, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 13
2. 論文標題 Lysyl oxidase-like 4 exerts an atypical role in breast cancer progression that is dependent on the enzymatic activity that targets the cell-surface annexin A2	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1142907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1142907	査読の有無 無
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 Murata Hitoshi, Yasui Yu, Oiso Kazuma, Ochi Toshiki, Tomonobu Nahoko, Yamamoto Ken-ichi, Kinoshita Rie, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 108
2. 論文標題 STAT1/3 signaling suppresses axon degeneration and neuronal cell death through regulation of NAD ⁺ -biosynthetic and consuming enzymes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 110717 ~ 110717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2023.110717	査読の有無 無
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 Murata Hitoshi, Phoo May Tha Zin, Ochi Toshiki, Tomonobu Nahoko, Yamamoto Ken-ichi, Kinoshita Rie, Miyazaki Ikuko, Nishibori Masahiro, Asanuma Masato, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 174
2. 論文標題 Phosphorylated SARM1 is involved in the pathological process of rotenone-induced neurodegeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 533 ~ 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad068	査読の有無 無
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 Takahashi Tetta, Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Yamamoto Ken-ichi, ..., Sakaguchi Yoshihiko, Yamauchi Akira, Kuribayashi Futoshi, Kondo Eisaku, Inoue Yusuke, Futami Junichiro, Toyooka Shinichi, Zamami Yoshito, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 14
2. 論文標題 Lysyl oxidase-like 4 promotes the invasiveness of triple-negative breast cancer cells by orchestrating the invasive machinery formed by annexin A2 and S100A11 on the cell surface	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1371342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2024.1371342	査読の有無 無
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 Jiang Fan, Chen Youyi, Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, ..., Sakaguchi Yoshihiko, Yamauchi Akira, Kuribayashi Futoshi, Futami Junichiro, Kondo Eisaku, Inoue Yusuke, Toyooka Shinichi, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 14
2. 論文標題 Dissection of the signal transduction machinery responsible for the lysyl oxidase-like 4-mediated increase in invasive motility in triple-negative breast cancer cells: mechanistic insight into the integrin- 1-NF- B-MMP9 axis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1371307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2024.1371307	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Nahoko Tomonobu, Yoni Komalasari, Yuma Gohara, Rie Kinoshita, Kenichi Yamamoto, Akira Yamauchi, Eisaku Kondo, Shinichi Toyooka1, Masakiyo Sakaguchi
2. 発表標題 HRG suppresses the S100A8/A9-mediated brain tropic metastasis of melanoma cells
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 友信奈保子、木下理恵、合原勇馬、Ni Luh Gede Yoni Komalasari、Fan Jiang、村田等、山本健一、山内明、近藤英作、豊岡伸一、西堀正洋、阪口政清
2. 発表標題 S100A8/A9とその新制御分子のバランスで成立するがん転移の機序解明
3. 学会等名 第95回日本組織培養学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 友信奈保子、木下理恵、合原勇馬、Ni Luh Gede Yoni Komalasari、二見淳一郎、山内明、近藤英作、豊岡伸一、阪口政清
2. 発表標題 膀胱がんの進行におけるS100A8/A9に関わる分子機構の解明
3. 学会等名 第82回日本癌学会
4. 発表年 2023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
---------	---------