

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20948

研究課題名（和文）MAPKおよびHippo経路阻害薬併用による神経芽腫薬剤耐性の克服と後療法治療モデル開発

研究課題名（英文）The synergistic antitumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma

研究代表者

竹本 正和（Takemoto, Masakazu）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・客員講師

研究者番号：40964789

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）：微小残存病変モデルマウス群（以下MRD群）および腫瘍を切除せず皮膚切開のみを行うsham手術群に対し、それぞれトラメチニブ単剤投与群、トラメチニブ/CA3併用投与群に分け、全4群の予後および腫瘍抑制効果について検討した。4週間の観察期間ではMRD群はトラメチニブ単剤投与群、トラメチニブ/CA3併用投与群のいずれも全個体生存していた。Sham手術群はトラメチニブ/CA3併用投与群で有意な生存期間延長を認めた。腫瘍抑制効果は、MRD群およびsham手術群いずれでもトラメチニブ/CA3併用投与群で有意な腫瘍抑制効果を認め、トラメチニブ/CA3併用投与したMRD群で最も腫瘍抑制効果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行神経芽腫は現在でも予後不良であり新規治療薬の開発が望まれる。我々は先行研究でMEK阻害剤トラメチニブの神経芽腫に対するin vitroおよびin vivoの治療効果を報告した。その後、臨床応用へ向けてヒトにおける腫瘍摘出後残存病変を模した微小残存病変マウスモデルを作成し、トラメチニブ/CA3を併用することで腫瘍増殖抑制期間および生存期間を更に延長できることを確認した。トラメチニブ/CA3併用療法の至適治療プロトコルをベースに、実臨床におけるトラメチニブを使用した治療プロトコルを立案するが、本邦の神経芽腫臨床試験の後療法として実臨床に支障がない現実的な治療プロトコルの策定を目指す。

研究成果の概要（英文）：Mice were divided into two groups: a mouse model group with minimal residual disease (MRD) and a sham operation group in which only skin incisions were made without resection of the tumour, and the two groups were treated with trametinib and trametinib/CA3, respectively. The prognosis and tumour control efficacy of all four groups were investigated. At the 4-week follow-up period, all mice in the MRD group were alive in both the trametinib monotherapy group and the trametinib/CA3 combination group; the Sham operation group showed a significant survival benefit in the trametinib/CA3 combination group. Tumour suppression was significant in the trametinib/CA3 combination group in both the MRD and sham surgery groups. Tumour suppression was greatest in the MRD group treated with the trametinib/CA3 combination.

研究分野：腫瘍

キーワード：神経芽腫 MEK阻害薬 YAP阻害薬

1. 研究開始当初の背景

進行神経芽腫は現在でも予後不良で、新規治療薬の開発が望まれる。我々は先行研究で MEK 阻害剤 Trametinib の神経芽腫に対する in vitro および in vivo の治療効果を報告した。その後、臨床応用へ向けてヒトにおける腫瘍摘出後残存病変を模した微小残存病変マウスモデルを作成し、Trametinib を原発腫瘍存在下ではなく腫瘍摘出後の微小残存病変に対して投与することで生存期間を更に延長できることを確認した。一方、Trametinib 長期投与における耐性獲得が課題であった。MEK 阻害剤の耐性メカニズムとして Hippo 経路における YAP の活性化が報告されたことから、本研究では YAP 阻害薬である CA3 との併用療法について臨床応用を念頭において検証した。

2. 研究の目的

進行神経芽腫の新規治療の候補薬剤として、MEK 阻害剤である Trametinib の神経芽腫に対する in vitro および in vivo での有効性を我々は先行研究で報告してきたが、長期投与における Trametinib に対する耐性獲得が課題であった。MEK 阻害剤の耐性メカニズムとして Hippo 経路における YAP の活性化が報告されたことから、本研究では YAP 阻害薬である CA3 の併用療法について検証した。

3. 研究の方法

I. 微小残存病変モデルマウス作成と Trametinib 使用下における CA3 投与量の検討
6 週のマスヌードマウスの腎被膜下にホタルルシフェラーゼを発現させた神経芽腫細胞株 SK-N-AS $1 \times 1,000,000$ 個を移植し、2 週間後に腫瘍全摘を行い微小残存病変モデルマウスを作成する。これを Trametinib 投与群、Trametinib と各種濃度の CA3 併用投与群に分け CA3 の至適投与量を決定する。

II. 微小残存病変モデルマウスにおける Trametinib と CA3 による併用効果の検討

上記 I と同様に作成した微小残存病変モデルマウス群および腫瘍を切除せずに皮膚切開のみを行う sham 手術群を作成し、それぞれの群をさらに、術後 2 日目から Trametinib 単剤投与、Trametinib/CA3 併用投与に分けて投与開始する(計 4 群)。投与開始から 16 週間に渡り IVIS Imaging System を用いて観察し、log-rank 検定を用いて全生存期間、無増悪生存期間について評価する。

4.研究成果

Iの結果から,微小残存病変モデルマウスにおいて,Trametinib/CA3 併用療法ではCA3の投与量に比例してより腫瘍の増殖抑制が得られることがわかった.片腎状態である微小残存病変モデルマウスにおいて,有害事象なく Trametinib と併用できた.この結果からIIにおけるCA3の投与量を決定した(CA3 5.0mg/kg,週3回腹腔内投与).IIにおいては,全生存期間について,微小残存病変マウスモデルでは Trametinib 単剤投与、Trametinib/CA3 併用投与いずれの群においても全個体が生存した. Sham 手術群では,Trametinib/CA3 併用投与群が Trametinib 単剤投与に比して,生存期間の有意な延長を認めた.無増悪生存期間については,薬剤投与開始日の IVIS 測定値の2倍以上になった時点を再増悪と定義した.その結果,微小残存病変マウスモデル群および Sham 手術群のいずれにおいても, Trametinib/CA3 併用投与群が Trametinib 単剤投与に比して,無増悪生存期間の有意な延長を認めた.

微小残存病変マウスモデル群の Trametinib/CA3 併用投与した個体の中には,16週に渡る観察期間の中で腫瘍の再増大なく,観察初日の IVIS 測定値よりも腫瘍量が減少した状態を維持できている個体も認められた.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 竹本正和, 田中智子, 辻 亮多, 富樫佑一, 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎
2. 発表標題 pERK陽性神経芽腫に対するMEK阻害剤トラメチニブとYAP阻害剤CA3併用療法のin vitroおよびin vivoにおける抗腫瘍効果の検討.
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------