

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861153

研究課題名(和文) 悪性神経膠腫に対するGc-MAFの抗腫瘍効果とその分子機構

研究課題名(英文) Antitumor effect of Group-specific component derived Macrophage Activating Factor (GcMAF) on glioblastoma

研究代表者

中島 公平 (NAKAJIMA, Kohei)

徳島大学・大学病院・助教

研究者番号：40710554

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：TNF を誘導することが知られている抗真菌薬のamphotericin Bを用いて癌幹細胞由来の脳腫瘍モデルにおいて生存期間の延長を確認しており、M1-likeマクロファージの有意な増加を認めた。今後、amphotericin BとGcMAFとの併用による抗腫瘍効果を検討する。また腫瘍摘出術時に用いられる5-ALAと超音波を組み合わせると幹細胞由来の脳腫瘍モデルにおいて奏功することを確認しており、これらの治療法とGcMAF併用での効果増強作用も検討する予定である。

研究成果の概要(英文)：Macrophages are important phagocytic cells that internalize and destroy pathogens and release cytokines. They can infiltrate into tumors and are found in most tumor sites. Group-specific component derived macrophage-activating factor (GcMAF) can be used as an important immunotherapy for cancer treatment. Several studies reported that GcMAF exerts anti-tumor effects by inducing direct inflammatory necrosis inside tumors, producing antitumor immunity via antigen-presenting cells to prevent immune escape in a variety of deep and superficial tumors. Unfortunately, we could not demonstrate the anti-tumor effect on GBM in this study. However, we found the adjuvant effects of GcMAF and noticed the importance of the timing of the therapy with GcMAF. Recent other study reported that the combination of sonodynamic therapy with GcMAF may be capable of controlling tumor progression. We need further experimental studies to examine the availability of GcMAF for GBM patients.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍 グリオブラストーマ GcMAF マクロファージ TNF 超音波療法 5-ALA

1. 研究開始当初の背景

原発性脳腫瘍のなかで膠芽腫(GBM)は悪性度が非常に高く、抗がん剤と放射線治療を併用した標準的治療を行っても平均生存期間約 14 ヶ月と予後不良であり、新たな治療法開発が切望されている。

2. 研究の目的

腫瘍免疫の担い手であるマクロファージに着目した免疫療法が新たな治療法の1つとして注目されており、マクロファージの活性化に重要な役割を担うタンパク質とし Gc-MAF(Group-specific component derived Macrophage Activating Factor)がある。Gc-MAF による抗腫瘍効果は、大腸癌、乳癌、前立腺癌などすでに報告されているが、GBM に対する作用についてはほとんど検討されていない。GBM に対する Gc-MAF のマクロファージ活性化を介した抗腫瘍効果を調べ、その分子機構について解明するために本研究を行った。

3. 研究の方法

ヌードマウスにヒト GBM 細胞を移植した xenograft モデルにおける GcMAF の抗腫瘍効果を調べた。脳腫瘍細胞を移植した直後からの GcMAF 投与は抗腫瘍効果を示したが、腫瘍細胞移植後、腫瘍が増大したのを確認後に GcMAF を投与すると腫瘍の増殖が認められた。GcMAF での治療にはタイミングが重要であり、癌種も考慮する必要があると考えられた。

4. 研究成果

近年 GcMAF と超音波療法との組み合わせで乳がんでは奏功例が報告されている。他のモデル動物での実験から、GcMAF はアジュバント作用を有することが推察されたため、GcMAF 投与前に薬剤あるいは超音波療法などによりマクロファージを賦活させる治療との併用効果が期待される。TNF を誘導することが知られている抗真菌薬の amphotericin B を用いて癌幹細胞由来

の脳腫瘍モデルにおいて生存期間の延長を確認しており、M1-like マクロファージの有意な増加を認めた。今後、amphotericin B と GcMAF との併用による抗腫瘍効果を検討する。また腫瘍摘出術時に用いられる 5-ALA と超音波を組み合わせると幹細胞由来の脳腫瘍モデルにおいて奏功することを確認しており、これらの治療法と GcMAF 併用での効果増強作用も検討する予定である。

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 5 件)

- 1) Nakajima N, Nagahiro S, Satomi J, Tada Y, Nakajima K, Sogabe S, Hanaoka M, Matsubara S, Uno M, Satoh K. Prevention of Retrograde Blood Flow Into Large or Giant Internal Carotid Artery Aneurysms by Endovascular Coil Embolization with High-Flow Bypass: Surgical Technique and Long-Term Results. World Neurosurg. 2015 83:1127-1134. 査読あり
- 2) Hara K, Kageji T, Mizobuchi Y, Kitazato KT, Okazaki T, Fujihara T, Nakajima K, Mure H, Kuwayama K, Hara T, Nagahiro S. Blocking of the interaction between Wnt proteins and their co-receptors contributes to the anti-tumor effects of adenovirus-mediated DKK3 in glioblastoma. Cancer Lett. 2015;356:496-505. 査読あり
- 3) Abe T, Mizobuchi Y, Nakajima K, Otomi Y, Irahara S, Obama Y, Majigsuren M, Khashbat D, Kageji T, Nagahiro S, Harada M. Diagnosis of brain tumors using dynamic contrast-enhanced perfusion imaging with a short acquisition time. Springerplus. 2015 Feb 24;4:88. 査読あり

- 4) Abe T, Mizobuchi Y, Sako W, Irahara S, Otomi Y, Obama Y, Nakajima K, Khashbat D, Majigsuren M, Kageji T, Nagahiro S, Harada M. Clinical Significance of Discrepancy between Arterial Spin Labeling Images and Contrast-enhanced Images in the Diagnosis of Brain Tumors. *Magn Reson Med Sci.* 2015;14:313-319. 査読あり
- 5) Nakajima K, Maekawa Y, Kataoka K, Ishifune C, Nishida J, Arimochi H, Kitamura A, Yoshimoto T, Tomita S, Nagahiro S, Yasutomo K. The ARNT-STAT3 axis regulates the differentiation of intestinal intraepithelial TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ cells. *Nat Commun.* 2013;4:2112. 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

- 1) T.Kageji, Y.Mizobuchi, K.Nakajima, S.Nagahiro, H.Watanabe, N.Inoue, K.Okamura, S.Kagami Intensive chemotherapy followed by reduced radiation dose for intracranial non-germinomatous germ cell tumors 20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology 2015.11.19-22, Texas, USA
- 2) T.Fujihara, T.Kageji, Y.Mizobuchi, R.Otsuka K.Kitazato, K.Hara, K.Shono, K.Nakajima H.Mure, K.Kuwayama, S.Nagahiro Down-regulation of MDR1 by DKK3 attenuates chemoresistance to temozolomide, and potentiates its anti-tumor effects 20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology 2015.11.19-22, Texas, USA
- 3) K.Shono, T.Kageji, Y.Mizobuchi, T.Fujihara, K.Kitazato, K.Nakajima, H.Mure, K.Kuwayama, S.Nagahiro Sonodynamic 5-ALA plus ultrasound therapy augments anti-tumor effects in the oncogene knock-in glioma stemcells 20th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, 2015.11.19-22, Texas, USA
- 4) T. Kageji, Y. Mizobuchi, K. Nakajima, S. Nagahiro, H. Watanabe, N. Inoue, K. Okamura, S. Kagami Intensive chemotherapy followed by reduced radiation dose for intracranial non-germinomatous germ cell tumors 13th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology 2015.11.9-13, Gold Coast, Australia
- 5) T.Kageji, Y.Mizobuchi, K.Nakajima, S.Nagahiro H.Watanabe, N.Inoue, K.Okamura, S.Kagami Strategy and Clinical Results for Intracranial Non-germinomatous Germ Cell Tumors Induced Intensive Chemotherapy The 4th International CNS Germ Cell Tumor Symposium 2015.4.12-15, Happa-en, 東京都, 港区
- 6) H.Watanabe, N.Inoue, K.Okamura, S.Nagahiro, Y.Mizobuchi, K.Nakajima, T.Kageji, S.Kagami, Intensive Chemotherapy Followed by Reduced Dose Radiation for Intracranial Non-germinomatous Germ Cell Tumors The 4th International CNS Germ Cell Tumor Symposium 2015.4.12-15, Happa-en, 東京都, 港区
- 7) Nakajima K, Hara K, Kageji T, Mizobuchi Y, Kitazato KT, Fujihara T, Kuwayama K, Otsuka R., Kung DK, Nagahiro S. Down-regulation of MDR by Ad-Dkk3 contributes to augment the chemotherapy by temozolomide, SNO 2013, 2013.11.21-24, San Francisco, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 公平 (NAKAJIMA, Kohei)

徳島大学・病院・助教

研究者番号: 40710554