

| 研究区分 | | 特定共同研究 |
|-----------|--|-----------------------------------|
| 研究課題 | | GSK3β 阻害による膵癌治療法の分子基盤の解明と臨床試験への応用 |
| 研究代表者 | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学総合医学研究所・講師・島崎猛夫 |
| 研究分担者 | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学総合医学研究所・教授・石垣靖人 |
| | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学病院消化器外科・教授・上田順彦 |
| | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学病院消化器内科・教授・有沢富康 |
| 受入担当教員 | 職名・氏名 | 教授・源利成 |
| 【研究目的】 | <p>膵癌は強度の浸潤、転移性と各種の治療に抵抗性を示す難治癌であり、抗癌剤抵抗性に関わる分子病態の理解と高度の浸潤性のコントロールが重要な課題である。昨年度までの共同研究により、我々は膵癌で GSK3β の発現や活性が亢進し、その阻害により癌細胞の増殖と浸潤が抑制され、抗癌剤 Gemcitabine (GEM) に対する感受性が亢進することを報告してきた (Shimasaki T., Minamoto T. et al. J of Gastroenterology 2011)。その作用機序として、細胞周期を制御する分子経路と FAK (focal adhesion kinase)/Rac1/MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) 機軸経路がそれぞれ関与していることも明らかにした¹⁾。一方、GEM が膵癌細胞に糸状突起などの特徴的な形態変化を誘導することを見出していたことから、この形態変化が持つ病的意義を明らかにすることは、浸潤性や治療抵抗性を解明する糸口になると考え、GSK3 β 阻害との関連を含めて共同研究を行うことにした。並行して、これまでに行っていた共同研究である「GSK3 β 阻害作用を持つ医薬品の repositioning と GEM の併用による進行膵癌治療の第 I / II 相臨床試験 (UMIN00005111)」を継続し、安全性の確認を行った。</p> | |
| 【研究内容・成果】 | <p>今回の研究期間における研究にて、GEM により形態変化した細胞は、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition) と似ているため、EMT の特徴とされている各種蛋白、遺伝子変化の有無や、EMT の特徴の一つである遊走性や浸潤性について検討を行った。またその EMT 様変化が GEM そのものによる作用か、あるいは間接的な作用であるかについて検討を行い、その誘引分子についての検討も行った。成果として、GEM により膵がん細胞の形態が EMT 様に変化し、E-cadherin の消失、vimentin の増加、slug の発現増加など、EMT が誘導されていることを証明した。また、GEM により細胞の遊走性が亢進することを確認した。GEM を投与した細胞の調整培地から GEM を取り除いた後の調整培地を新たに膵癌細胞に添加したところ、同様の形態変化を認めたことから GEM そのものの作用ではなく、GEM の影響を受けた細胞から分泌された何らかの因子による変化であることが推測された。そのためそれらの調整培地のプロテオーム解析を行い、調整培地中のある種の heat shock protein (HSP) が増加することと、その HSP 発現を抑制すると遊走能や形態変化が抑制されることを見出した。同様に GEM により膵がん細胞に誘導される形態と機能の変化が GSK3β 阻害により抑制されることも見出した。これらにより、膵癌の治療抵抗性とその浸潤性が HSP 誘導により起きている可能性が示唆された。今後は、HSP の誘導機序についてさらなる解析を行う予定である。これらの基礎研究と併せて行っている GSK3β 阻害作用を持つ複数の医薬品と GEM の併用による進行・再発膵癌の第 I / II 相臨床試験については、現在 4 例目が終了し、投与薬剤の組み合わせと投与量を確定した。今後は、これらの結果を基に第 II 相試験を多施設で行う予定である。</p> | |
| 【成果等】 | <p>【主な論文発表】</p> <p>1) Kitano A, Shimasaki T (equal contribution), Ishigaki Y, et al, Minamoto T. Aberrant glycogen synthase kinase 3β is involved in pancreatic cancer cell invasion and resistance to therapy. PLoS One 2013; 8(2):e55289.</p> <p>【学会発表】</p> <p>1. Shimasaki T, Minamoto T., et. Al. Phase I clinical trial of the combination therapy using gemcitabine and GSK3beta inhibiting drugs for gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer patients. DDW 2013 (Orland, America)</p> <p>【その他特筆事項】</p> <p>本研究の成果により、本学は金沢大学と共同で、GSK3β 阻害作用を有する既存医薬品による新規膵がん化学療法の特許を出願した (特願 2013-093072)。</p> | |