

研究区分		特定共同研究
研究課題		肺がん・中皮腫における血管新生阻害薬耐性機構の解析
研究代表者	所属・職名・氏名	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授・西岡安彦
研究分担者	所属・職名・氏名	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授・埴淵昌毅
	所属・職名・氏名	徳島大学病院・講師・柿内聡司
	所属・職名・氏名	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師・後東久嗣
受入担当教員	職名・氏名	教授・矢野聖二
【研究目的】	<p>申請者らは、胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma: MPM)の分子病態に基づく新規治療法の開発を目的に臨床を反映するヒト MPM の同所移植モデルを確立し、腫瘍血管新生に中心的な役割を担う VEGF に焦点を当て、分子標的治療の基礎検討を進めてきた。これまでの検討から本モデルにおけるベバシズマブ耐性現象を確認し、耐性腫瘍におけるマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行い、宿主側由来のマウス線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF) -2 が、耐性化腫瘍で増加していることを見出している。本研究では、ベバシズマブ耐性腫瘍における FGF-2 産生細胞の同定および FGF-2 を標的とした併用療法の開発を目的とする。</p>	
【研究内容・成果】	<p>ベバシズマブ耐性腫瘍 (Y-MESO-14) における免疫組織染色法による検討から、ベバシズマブ耐性腫瘍内に FGF-2 発現細胞の増加を確認した。そこで、FGF-2 産生がベバシズマブ耐性化に寄与しているか否かについて、FGF 受容体の特異的阻害薬である BGJ-398 を用いて、ベバシズマブとの併用効果について検討した。Y-MESO-14 細胞を胸腔内に移植後、7 日目からベバシズマブによる治療を開始し、21 日目から 35 日目にかけて BGJ-398 を連日経口投与した。その結果、BGJ-398 単独投与によってもベバシズマブ単独投与と同程度の担癌マウスの生存期間の延長を認め、併用治療群においては、さらに生存期間の延長を認めた。以上から、本モデルにおけるベバシズマブ耐性化に腫瘍内の FGF-2 産生が寄与していることが明らかとなった。次に、ベバシズマブ耐性腫瘍内における FGF-2 産生細胞について検討を行った。これまでの報告から、ベバシズマブ耐性化に関与する細胞として Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)やマクロファージが報告されている。そこで、MDSC のマーカーである Gr-1、マクロファージのマーカーである CD68 と F4/80 による免疫染色を行った。しかしながら、いずれのマーカー発現細胞もベバシズマブ耐性腫瘍内に増加を認めず、また二重免疫蛍光染色法にて FGF-2 との共染色をほとんど示さなかった。一方、FGF-2 は CXCR4 およびタイプ I コラーゲン染色と共染色を示し、これらのマーカー発現から、FGF-2 を発現する主な細胞は fibrocyte であることが明らかとなった。実際に、タイプ I コラーゲンと CXCR4 の二重染色法では、両マーカーを発現する fibrocyte と考えられる細胞が、ベバシズマブ耐性腫瘍内で約 2 倍に増加していた。RT-PCR による検討から、ベバシズマブ耐性腫瘍内にはコラーゲン 1A1、αSMA、FAP、FSP-1 といった線維芽細胞マーカー遺伝子と、CD45、CXCR4 といったマクロファージマーカー遺伝子の両者が増加しており、これらはいずれも fibrocyte において発現するマーカー遺伝子であった。今後、本モデルにおけるベバシズマブ耐性腫瘍内への fibrocyte 集積メカニズムの検討、および肺がん臨床検体を用いた fibrocyte の検討を進める予定である。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abe S, Morita Y, Kaneko MK, Hanibuchi M, Tsujimoto Y, Goto H, Kakiuchi S, Aono Y, Huang J, Sato S, Kishuku M, Taniguchi Y, Azuma M, Kawazoe K, Sekido Y, Yano S, Akiyama SI, Sone S, Minakuchi K, Kato Y, Nishioka Y. A Novel Targeting Therapy of Malignant Mesothelioma Using Anti-Podoplanin Antibody. J Immunol. 15;190(12):6239-49, 2013. 2. Mitsuhashi A, Goto H, Kuramoto T, Tabata S, Yukishige S, Abe S, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Saijo A, Aono Y, Uehara H, Yano S, Ledford JG, Sone S, Nishioka Y. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating the polarization of tumor-associated macrophages. Am J Pathol. 182(5):1843-53, 2013. 3. Huang J, Tabata S, Kakiuchi S, The Van T, Goto H, Hanibuchi M, Nishioka Y. Identification of pregnancy-associated plasma protein A as a migration-promoting gene in malignant pleural mesothelioma cells: a potential therapeutic target. Oncotarget. 4(8):1172-84, 2013. 4. Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, Nakamura A, Wang W, Li Q, Oda M, Mitsudomi T, Yatabe Y, Sekido Y, Yoshida J, Higashiyama M, Noguchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR-activating and gatekeeper mutations. Oncogene 32(37):4427-35, 2013. 5. Takeuchi S, Wang W, Li Q, Yamada T, Kita K, Donev IS, Nakamura T, Matsumoto K, Shimizu E, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, Uenaka T, Yano S. Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. Am J Pathol. 181(3): 1034-43, 2012. 6. Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, Uenaka T, Yano S. Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer. Clin Cancer Res. 18 (6): 1663-71, 2012. 	

【学会発表】

1. Jun Huang, Dai-Shun Liu, Soji Kakiuchi, Hisatsugu Goto, Masaki Hanibuchi, Yasuhiko Nishioka. Therapeutic efficacy of RNA interference targeting focal adhesion kinase against orthotopic xenograft of human malignant pleural mesothelioma in SCID mice. AACR Annual Meeting 2013. 2013年4月, Washington DC.
2. 後東久嗣, 三橋惇志, 青野純典, 西岡安彦. 肺癌進展における SP-A と腫瘍関連マクロファージ. 第53回日本呼吸器学会学術講演会(シンポジウム). 2013年4月, 東京.
3. 阿部真治, 加藤幸成, 金子美華, 木宿昌俊, 川添和義, 東満美, 埴淵昌毅, 水口和生, 西岡安彦. ヒト NK 細胞を介した抗ポドプラニン抗体 NZ-8 の悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果. 第53回日本呼吸器学会学術講演会. 2013年4月, 東京.
4. 柿内聡司, 大塚憲司, 山子泰斗, 西條敦郎, 手塚敏史, 後東久嗣, 青野純典, 埴淵昌毅, 西岡安彦. 当院における間質性肺炎合併肺癌の治療の現状. 第110回日本内科学会講演会. 2013年4月, 東京.
5. Hisatsugu Goto, Atsushi Mitsuhashi, Takuya Kuramoto, Sho Tabata, Sawaka Yukishige, Masaki Hanibuchi, Soji Kakiuchi, Atsuro Saijo, Yoshinori Aono, Hisanori Uehara, Seiji Yano, Julie G Ledford, Saburo Sone, Yasuhiko Nishioka. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating tumor-associated macrophage polarization ATS 2013 Conference. 2013年5月, Philadelphia, PA.
6. 三橋惇志, 後東久嗣, 西條敦郎, 倉本卓哉, 田畑祥, 埴淵昌毅, 矢野聖二, 曾根三郎, 西岡安彦. 悪性胸膜中皮腫同所移植マウスモデルにおける抗 VEGF 治療耐性化メカニズムの検討. 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2013年6月, 京都.
7. 黄俊, 田畑祥, 埴淵昌毅, 西岡安彦. 悪性中皮腫における PAPP A の機能解析と分子標的治療法開発の検討. 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2013年6月, 京都.
8. 埴淵昌毅, 大塚憲司, 後東久嗣, 倉本卓哉, 三橋惇志, 西岡安彦, 曾根三郎, Fidler Isaiah J. Endothelin 受容体拮抗剤による肺癌脳転移抑制効果の検討. 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2013年6月, 京都.
9. 後東久嗣, 三橋惇志, 倉本卓哉, 田畑祥, 西條敦郎, 埴淵昌毅, 柿内聡司, 青野純典, 上原久典, 曾根三郎, 西岡安彦. 肺 surfactant protein A (SP-A) の肺癌進展における機能解析. 第22回日本がん転移学会学術集会・総会. 2013年7月, 松本.
10. 西條敦郎, 後東久嗣, 田畑祥, 三橋惇志, 豊田優子, 埴淵昌毅, 柿内聡司, 秋山伸一, 西岡安彦. がん細胞の遊走における thymidine phosphorylase と CXCL11 の役割. 第22回日本がん転移学会学術集会・総会. 2013年7月, 松本.
11. 西岡安彦. がん分子標的治療の基礎と臨床. 日本放射線腫瘍学会第15回放射線腫瘍学夏季セミナー(教育講演). 2013年8月, 徳島.
12. 柿内聡司, 大塚憲司, 西條敦郎, 手塚敏史, 豊田優子, 後東久嗣, 埴淵昌毅, 西岡安彦. 当院における間質性肺炎合併肺癌の治療の現状. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2013年8月, 仙台.
13. 西岡安彦. 肺癌におけるベバシズマブを用いた抗血管新生療法に対する獲得耐性メカニズム. 第72回日本癌学会学術総会(International Session). 2013年10月, 横浜.
14. 手塚敏史, 豊田優子, 柿内聡司, 大塚憲司, 西條敦郎, 木下勝弘, 後東久嗣, 櫻田巧, 埴淵昌毅, 西岡安彦. 当科の肺癌化学療法における short-hydration Cisplatin の忍容性に関する検討. 第51回日本癌治療学会学術集会. 2013年10月, 京都.
15. 西條敦郎, 柿内聡司, 手塚敏史, 後東久嗣, 山子泰斗, 大塚憲司, 埴淵昌毅, 西岡安彦. 当院における Bevacizumab 長期維持投与症例の検討. 第51回日本癌治療学会学術集会. 2013年10月, 京都.
16. Hisatsugu Goto, Fumitaka Ogushi, Takashi Haku, Tomoyuki Urata, Takanori Kanematsu, Soji Kakiuchi, Masaki Hanibuchi, Saburo Sone, Yasuhiko Nishioka. Phase II study of S-1 with patient-reported outcome evaluation in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013年11月, Yokohama, Japan.
17. Masaki Hanibuchi, Sun-Jin Kim, Kenji Otsuka, Atsushi Mitsuhashi, Hisatsugu Goto, Yasuhiko Nishioka, Isaiah J. Fidler. Therapeutic efficacy of endothelin receptor blockade on experimental brain metastases of human non-small cell lung cancer. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013年11月, Yokohama, Japan.
18. Atsushi Mitsuhashi, Hisatsugu Goto, Takuya Kuramoto, Sho Tabata, Sawaka Yukishige, Masaki Hanibuchi, Soji Kakiuchi, Atsuro Saijo, Yoshinori Aono, Hisanori Uehara, Seiji Yano, Julie G Ledford, Saburo Sone, Yasuhiko Nishioka. Surfactant protein A suppresses progression of human lung adenocarcinoma in nude mice via modulating host immune response. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. 2013年11月, Yokohama, Japan.

【その他特筆事項】

なし