

論文内容要旨

Combining molecular targeted drugs to inhibit both
cancer cells and activated stromal cells in gastric cancer.

(分子標的薬の併用による胃癌・間質相互作用の抑制)

Neoplasia, 15: 1391-1399, 2013.

主指導教員：茶山 一彰 教授
(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授
(病院 内視鏡医学)

副指導教員：田妻 進 教授
(病院 総合診療医学)

斧山 美恵子

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景および目的】腫瘍の増殖・進展・転移は癌細胞のみならず、腫瘍周囲の環境を構築する間質細胞によって大きく影響されることが知られている。我々はこれまでに、胃癌と大腸癌において、腫瘍細胞が platelet-derived growth factor (PDGF)-B を産生し、間質に存在する癌関連線維芽細胞 (carcinoma-associated fibroblast (CAF))、ペリサイト、リンパ管内皮細胞が PDGF receptor (PDGF-R) β を過剰発現していることを見出した。また、分子標的薬である PDGF-R チロシンキナーゼ阻害剤 (以下、PDGF-R 阻害剤)、imatinib が間質反応やリンパ管新生の抑制、ペリサイトの減少を来し、抗癌剤による抗腫瘍効果を増強させることを報告した。一方、everolimus は経口投与可能な mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害剤であるが、腫瘍細胞内の PI3K /AKT /mTOR 系シグナル伝達を抑制し、癌細胞の増殖抑制、アポトーシスの促進を誘導する。さらには、hypoxia inducible factor (HIF)-1 /vascular endothelial growth factor (VEGF) 系の阻害による血管新生抑制作用も有する。mTOR 阻害剤と PDGF-R 阻害剤は異なる細胞を標的とすることから、本研究ではヒト胃癌マウス同所性移植モデルを用いて両薬剤の併用療法を行い、相乗効果の有無を検討した。

【対象と方法】ヒト胃癌臨床材料 29 例を用いて PDGF /PDGF-R 系の発現と腫瘍間質との関連について検討した。PDGF-B /PDGF-R β の発現は real time PCR で定量化し、alpha smooth muscle (α SMA) と type I collagen の発現は免疫組織学手法を用いて、それぞれ間質量および細胞外基質量として評価した。また、PDGF-B 高発現胃癌細胞株の TMK-1、MKN-1 と低発現株の KKLS を用いて同所移植腫瘍を作成し、間質量および細胞外基質量を比較検討した。さらに、胃癌における mTOR 経路の活性化を調べるために、ヒト胃癌臨床材料および TMK-1 同所移植腫瘍を用いて、mTOR の下流蛋白である S6 ribosomal protein (S6RP) のリン酸化 (p-S6RP) を免疫組織学的に検討した。

次に、ヌードマウスを用いて以下の治療実験を行った。1) PDGF-R 阻害剤 (imatinib または nilotinib) 単剤療法の腫瘍間質およびリンパ管に及ぼす影響。2) 豊富な間質を形成しかつ腫瘍形成能の高い TMK-1 胃癌同所移植腫瘍を用い PDGF-R 阻害剤 (nilotinib) と mTOR 阻害剤 (everolimus) の単剤ならびに併用治療効果。また、摘出した腫瘍を免疫組織学的に検討し、腫瘍増殖 (Ki67-labeling index)、アポトーシス (TUNEL assay)、腫瘍間質 (α SMA) や血管 (CD31)・リンパ管 (Lyve-1)・ペリサイト (desmin) について評価した。

【結果】ヒト胃癌組織と胃癌同所移植腫瘍いずれにおいても、PDGF-B と PDGF-R β の発現レベルは、腫瘍組織内の間質量や細胞外基質量と相関していた。また、癌細胞の細胞質にリン酸化 S6RP (p-S6RP) の発現が見られ mTOR 経路が活性化していると考えられた。ヌードマウスを用いた治療実験では、PDGF-R 阻害剤単剤では腫瘍の増殖抑制作用は認められなかったが、間質反応、リンパ管面積を抑制した。一方、mTOR 阻害剤単剤治療では腫瘍細胞の増殖の抑制とアポトーシス細胞の増加、微小血管面積の縮小・血管数の減少がみられたが、間質反応やリンパ管面積の抑制は見られなかった。これらより、PDGF-R 阻害剤と mTOR 阻害剤の併用療法では腫瘍細胞のみならず間質にも影響を及ぼし、癌・間質

反応を抑制することにより増殖、転移を抑制することが示唆された。

【結語】腫瘍組織構成細胞を広く同時に抑制する目的で分子標的薬を併用することは、間質の豊富な胃癌に対する効果的な治療法となりうることが示された。