

膵癌の腫瘍増大と転移浸潤を抑制 する低分子化合物

川崎医科大学 医学部 生化学
教授 山内 明

2024年1月18日

背景

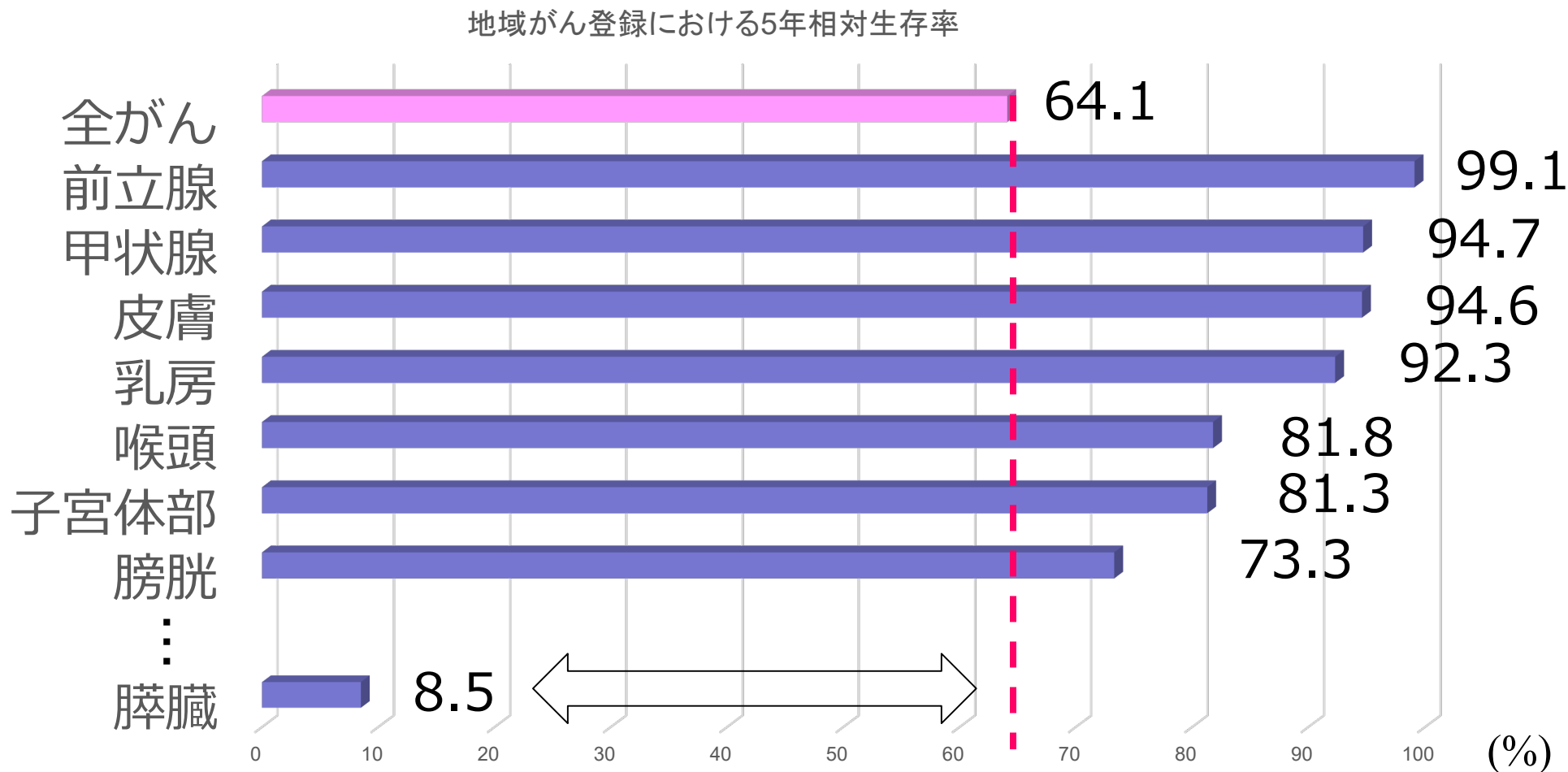
- **膵癌**の国内罹患者数は約3万3千人
- 国内**死亡者数**は年間約3万7千人で全癌の10%
- 世界罹患者数は毎年約27万7千人で全癌の2.2%

部位別予測がん死亡数（上位5）

男性		女性	
1. 肺	52,600 (24%)	1. 大腸	25,400 (16%)
2. 大腸	28,500 (13%)	2. 肺	22,300 (14%)
3. 胃	27,200 (12%)	3. 膵臓	19,000 (12%)
4. 膵臓	18,600 (8%)	4. 乳房	15,700 (10%)
5. 肝臓	15,600 (7%)	5. 胃	14,800 (9%)

背景

- 膵癌の5年生存率は8~10%と不良



従来技術とその問題点

既存の癌治療法として、化学療法、手術療法放射線療法がある。問題点として次が挙げられる。

- **化学療法（抗癌剤）**：細胞毒性による副作用が強い、転移は抑制しない
- **手術療法**：転移があるに行われにくい（膵癌は転移がある症例が多い）、侵襲が強い
- **放射線療法**：正常組織への侵襲がある、化学療法を組合せて行われる（化学療法の問題点を含む）、照射に限界がある

解決したい課題

- 膵癌は5年生存率が10%前後と最も不良で、ここ10年間治療成績（生存率）の改善が乏しい
- 化学療法(抗癌剤): 細胞毒性による副作用が強い、転移は抑制しない

目的

**副作用の少ない新しい膵癌の治療薬を開発し、
5年生存率を劇的に向上させる。**

技術的データ

これまで細胞走化性研究により新規*in vitro*解析法を確立した（下図）

TAXIScan



シリコン製チップ

ガラス板

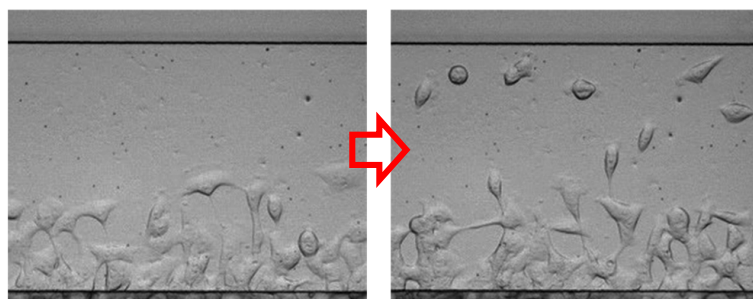
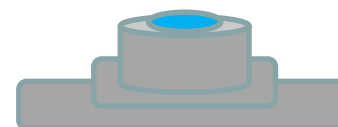
走化性因子 (-)

細胞

走化性因子 (+)

細胞

走化性因子の濃度

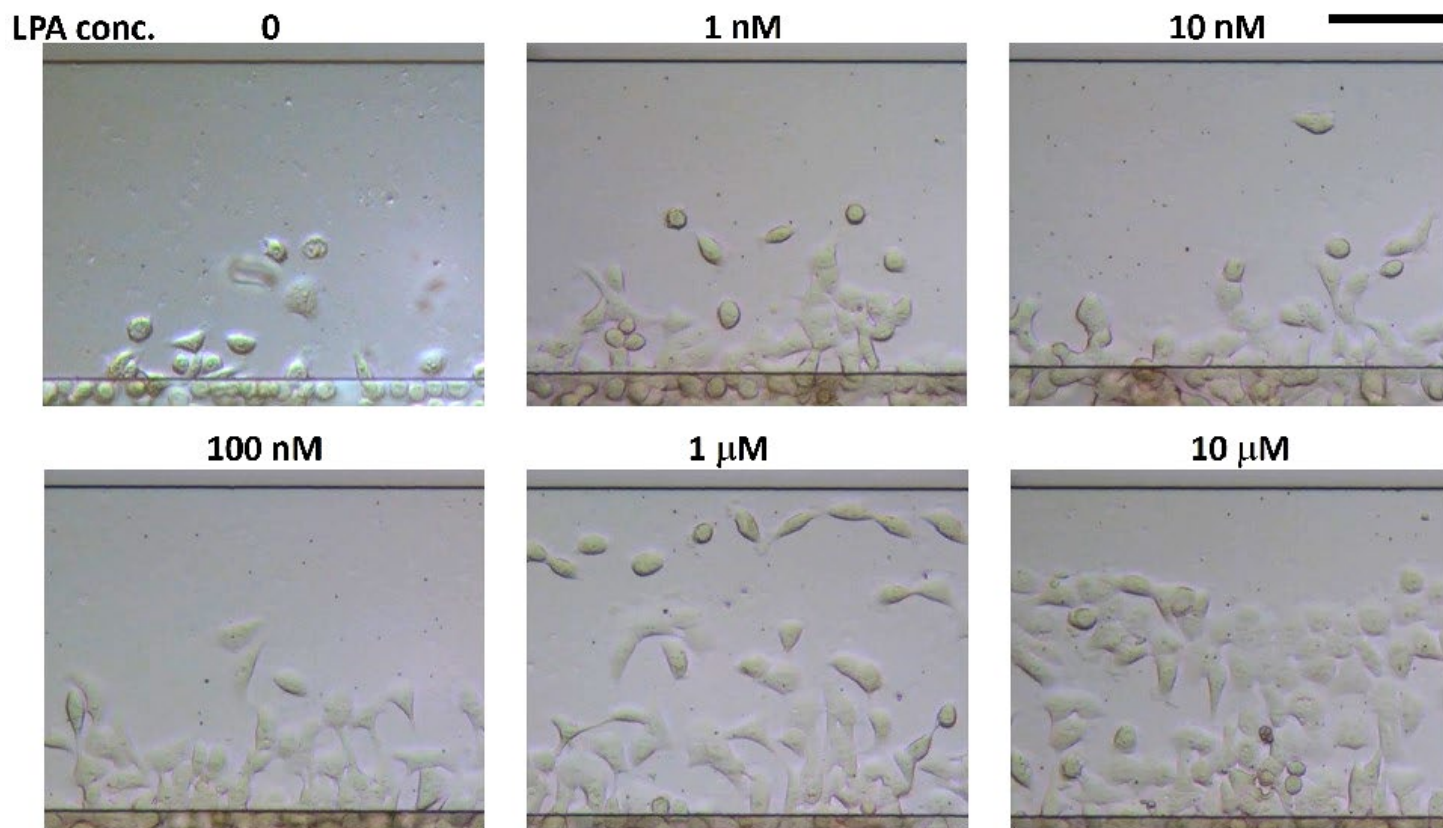


濃度勾配

- ガラス板とチップの間の流路に走化性因子の濃度勾配を形成
- 細胞が濃度勾配を感知して移動
- 下部のCCDカメラで撮影

技術的データ

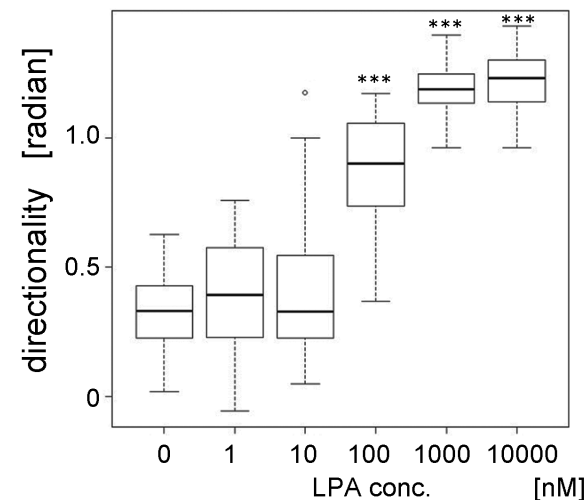
これまで細胞走化性研究により新規*in vitro*解析法を確立した (下図)



濃度勾配

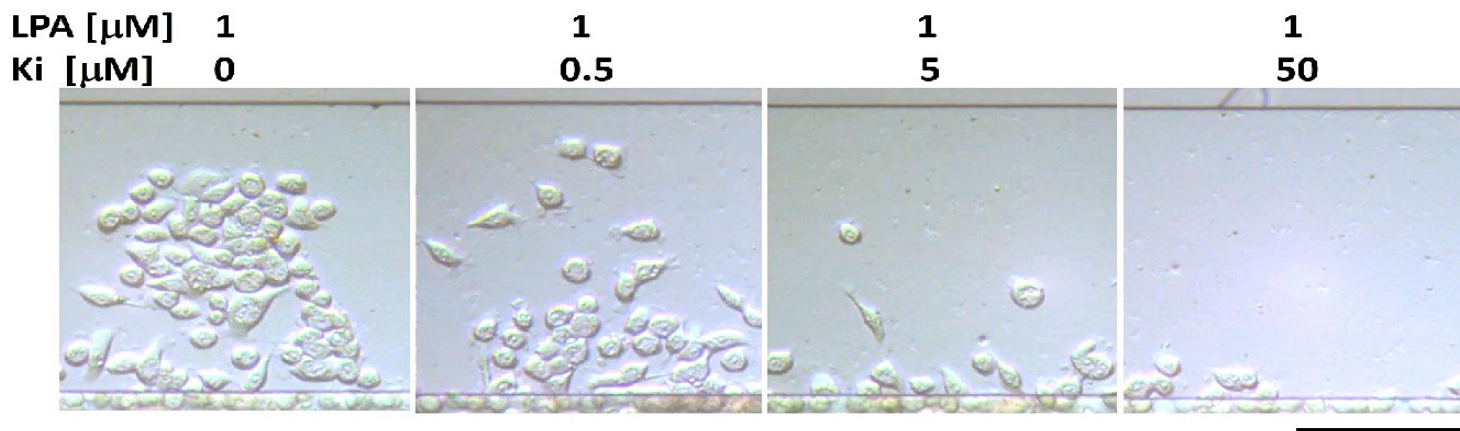
濃度勾配

膀胱癌細胞の遊走の方向性が
LPA濃度に依存して上昇



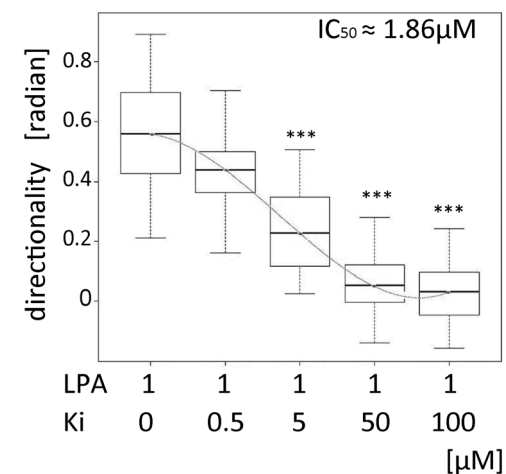
技術的データ

これまで細胞走化性研究により新規*in vitro*解析法を確立した (下図)



濃度勾配

LPA阻害剤Ki16425で濃度依存性に方向性が阻害

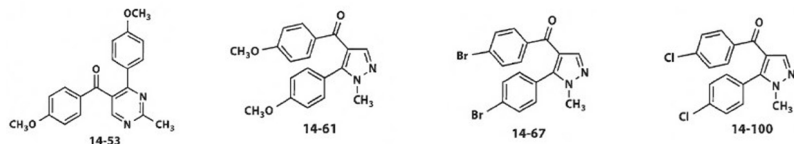
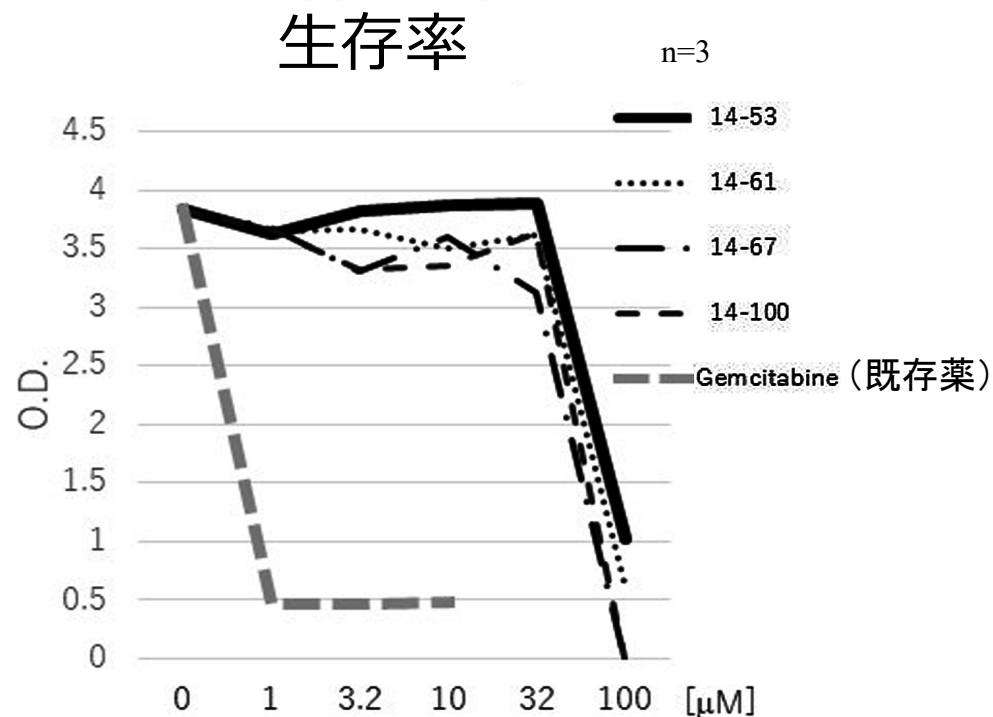
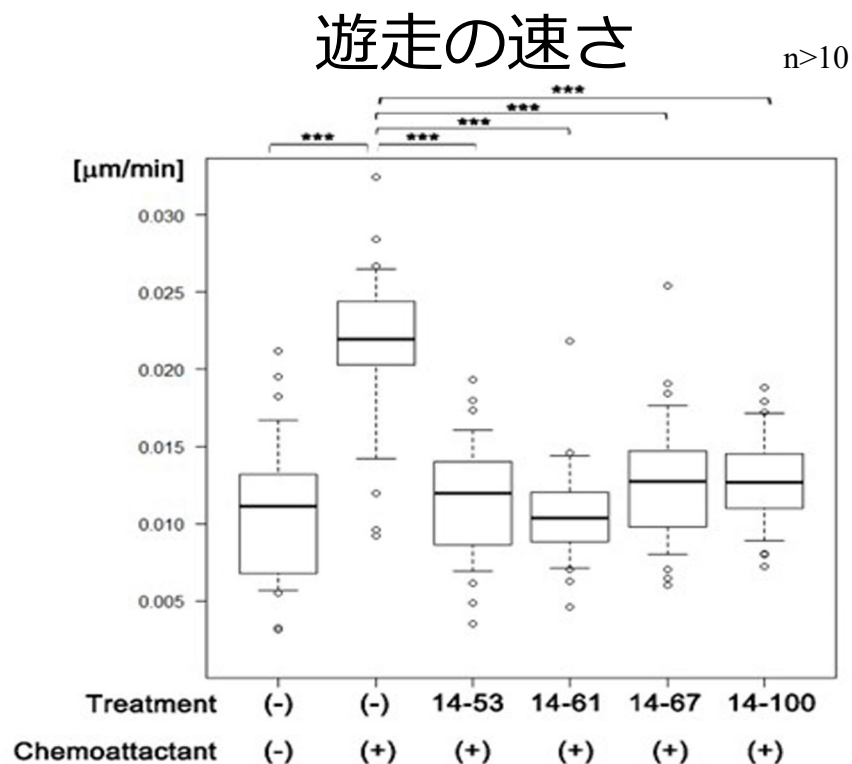


BMC Cancer. 2017 Mar 31;17(1):234.

技術的データ

- ヒト膵癌細胞株BxPC3を用いた *in vitro* スクリーニング(10 μ M)の結果、4化合物がヒット

- 既存薬Gemcitabineよりも毒性はかなり低い

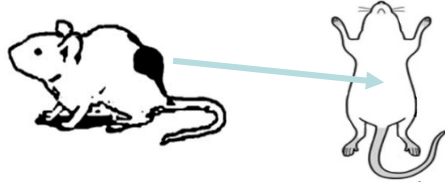


➡ AMED橋渡しシーズAに採用されさらに解析を継続した

技術的データ

同所移植にて膵癌の増大と転移がどちらも抑制された

異種同所移植モデル

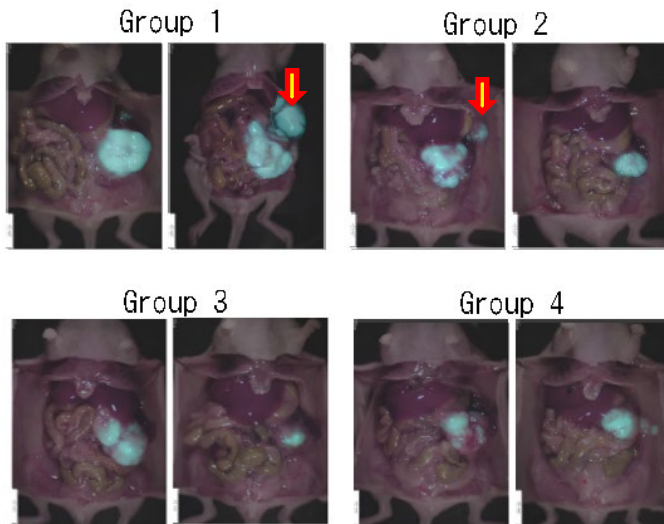


ヌードマウスにGFPラベルBxPC3を皮下移植した後、増殖した癌細胞塊（4mm³）を膵臓へ移植

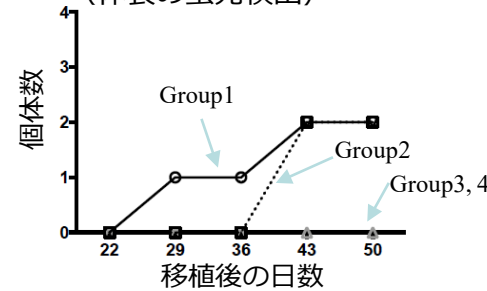
既存薬Gemcitabine、化合物D、または両方を投与
(1mg/mouse/week) (4mice/group)

- Group1: no drug
- Group2: Gemcitabine i.p.
- Group3: Compound 14-100 p.o.
- Group4: Gemcitabine + Compound 14-100

移植50日後の開腹像 ↓ --- 明かな転移巣

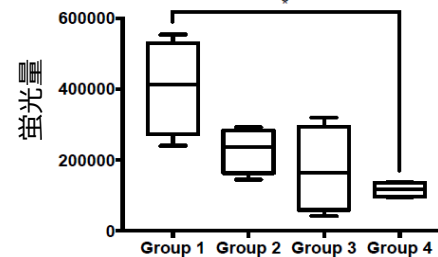


転移のあった個体数
(体表の蛍光検出)



転移抑制

腫瘍からの蛍光量の比較



腫瘍増大抑制

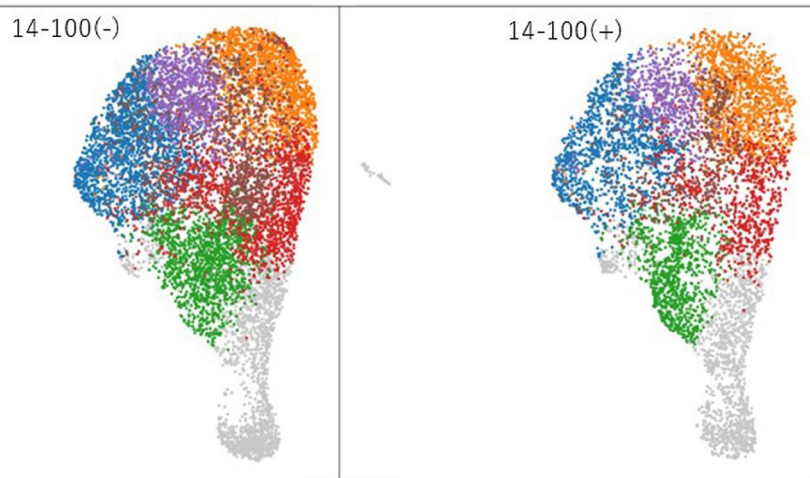
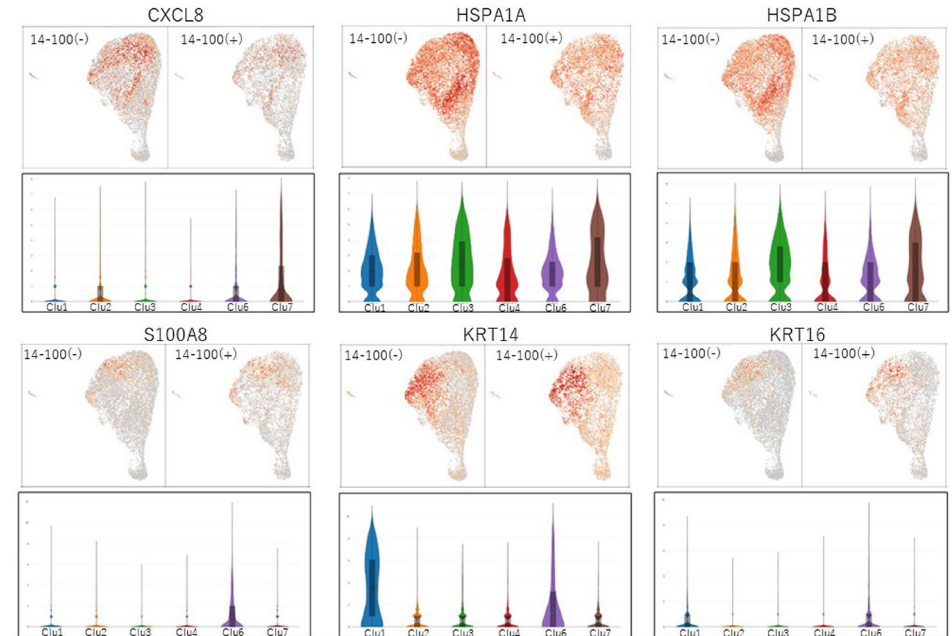
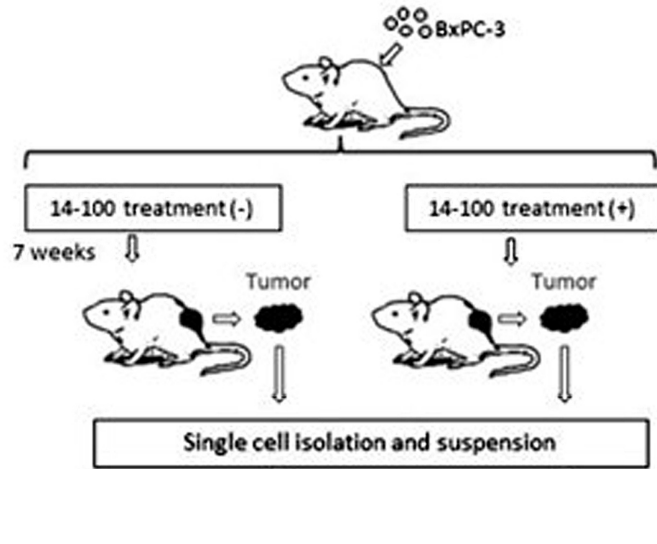
➡ **化合物14-100は腫瘍増大抑制効果および転移抑制効果あり**

なぜ細胞毒性はないのにどちらも抑制するのか

技術的データ

腫瘍細胞の腫瘍増大因子のmRNAの発現が抑制

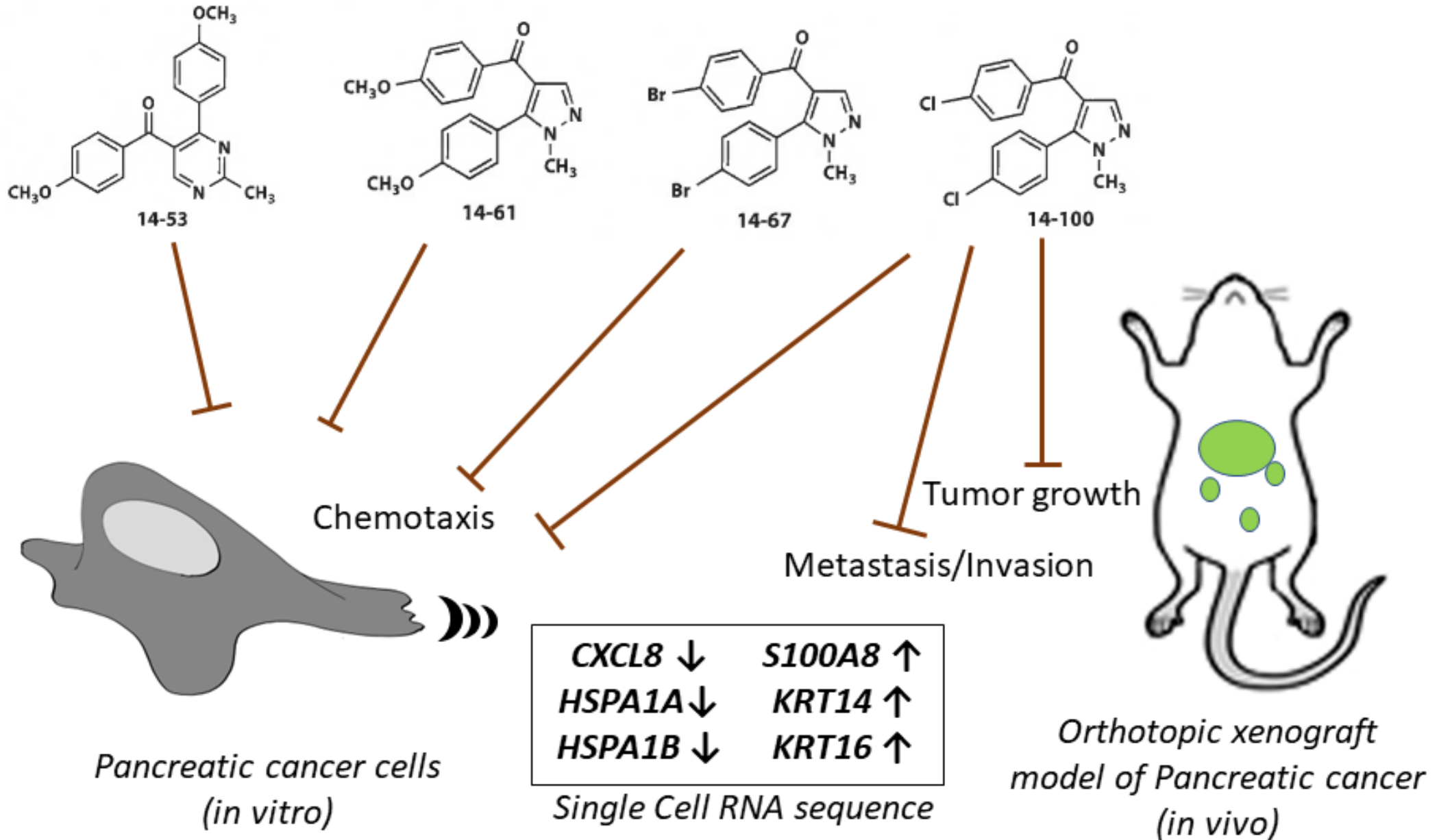
腫瘍細胞のSingle Cell RNA sequence



<i>CXCL8</i> ↓	<i>S100A8</i> ↑
<i>HSPA1A</i> ↓	<i>KRT14</i> ↑
<i>HSPA1B</i> ↓	<i>KRT16</i> ↑

腫瘍細胞のSingle Cell RNA sequenceによって、腫瘍増大因子・転移関連因子のmRNAの発現変化が見られた

技術的データのまとめ



新技術の特徴・従来技術との比較

- 低分子化合物である（安価）
- 従来の化学療法では細胞毒性を利用した腫瘍増大の抑制効果のみであったが、本化合物は腫瘍増大の抑制とともに転移抑制の効果もある
- 従来の化学療法では細胞毒性による副作用が強かったが、本化合物は毒性が極めて低く、副作用が少ないことが期待される
- 化学療法であるので手術や放射線でみられる侵襲がない

想定される用途

- **癌治療**での抗腫瘍効果と転移抑制が期待される
- また、**既存の抗癌剤や治療法と併用**も可能である
- 副作用・侵襲が少なく安価なため、癌が疑われた際に、**即座に内服を始める**ことが可能（予防？）
- 副作用・侵襲が少なく安価なため、手術に耐えられない**超高齢者の癌治療の選択肢**になる
- 副作用・侵襲が少なく安価なため、**緩和医療**の一つとして追加できる

実用化に向けた課題

- 現在、少数の動物実験まで開発済み。しかし、安全性・有効性を証明するための大規模な動物実験（**非臨床試験**）とヒトで証拠（**臨床試験**）の取得の点が未解決である。
- 今後、非臨床試験について実験データを取得し、臨床試験に適用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、**標的分子の同定**（予備データあり）と分子生物学的な**作用機序解明**を行う必要もあり（現在進行中）。

企業への期待

- 未解決の標的分子の同定については、既に挙げている候補分子の遺伝子破壊マウスおよび再構成実験の技術により克服できると考えている。
- **非臨床試験・臨床試験**の技術を持つ企業またはそのような**提案を共同で進め**ていただく企業との共同研究を希望。
- また、**新規作用の癌治療薬**を開発中の企業、**高齢者医療**分野や**緩和医療**分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 新規抗腫瘍薬
- 出願番号 : 特願2023-115386
- 出願人 : 学校法人川崎学園、
学校法人 福山大学
- 発明者 : 山内明、町支臣成

参考文献

Okamoto S, *et al.* Inhibition of pancreatic cancer-cell growth and metastasis in vivo by a pyrazole compound characterized as a cell-migration inhibitor by an in vitro chemotaxis assay.

Biomed Pharmacother. 2022 Nov;155:113733.

doi: 10.1016/j.biopha.2022.113733. PMID: 36271542.

Yamauchi A, *et al.* Evaluation of pancreatic cancer cell migration with multiple parameters in vitro by using an optical real-time cell mobility assay device.

BMC Cancer. 2017 Mar 31;17(1):234.

doi: 10.1186/s12885-017-3218-4. PubMed PMID: 28359316

産学連携の経歴

- 2015年-2017年 科研費(基盤C:15K10201代表)
「細胞動態解析を指標とした膵癌の新しい転移・増殖因子の探索」
- 2017年-2018年 日本医療研究開発機構 (AMED)
橋渡し研究プログラムシーズAに採用
- 2019年-2020年 文部科学省の特別電源所在県科学技術振興事業に採用

お問い合わせ先

川崎医科大学

産学連携知的財産管理室 本地 直貴

T E L 086-462-1111

F A X 086-464-1073

e-mail s-renkei@med.kawasaki-m.ac.jp