

膵癌-間質相互作用を標的にした創薬開発

佐野 誠¹⁾, 市丸 嘉²⁾, 宮入伸一²⁾, 羽尾裕之¹⁾

Development of anticancer drugs targeting the pancreatic cancer-stromal interaction

Makoto SANO¹⁾, Yoshimi ICHIMARU²⁾, Shinichi MIYAIRI²⁾, Hiroyuki HAO¹⁾

要旨

当該研究においては、膵管癌に対して抗腫瘍効果を示す二種類のインディルビン誘導体を見出した。さらに、その作用機序としてp-CDK1とサイクリンB1の発現を抑制し、G2/Mアレストからアポトーシスを誘発することを明らかにした。

浸潤性膵管癌は膵癌全体の90%以上を占め、未だに早期診断・治療が困難な悪性腫瘍である。特に術後再発例や切除不能症例においては未だに予後不良であり、従来から用いられている抗癌剤とは作用メカニズムが異なり、癌のみならず間質をも包括的にとらえた創薬開発が必要と考える。そこで本研究においては、多様なチロシンキナーゼ阻害活性を有するインディルビンに着目し、癌と間質との相互作用を標的としてインディルビン誘導体の抗腫瘍効果を検討し、有用な抗腫瘍物質の同定を目的とした。

まず、本学薬学部の宮入が保有するインディルビン誘導体のライブラリーのなかから、膵管癌細胞と線維芽細胞とのスフェロイド形成（三次元凝集）ならびに細胞増殖を阻害する化合物をスクリーニングした。膵管癌細胞としては、膵管癌を自然発症する *Ptf1a-cre; LSL-Kras^{G12D}; Trp53 flox; Ink4a flox* マウスの膵原発巣から樹立した悪性度の高い細胞株 (170#3) を、また、線維芽細胞としては、マウス由来 NIH/3T3 細胞を用いた。その結果、NIH/3T3 細胞のスフェロイド形成には影響を示さないが、膵管癌細胞単独培養ならびに膵管癌細胞と線維芽細胞との共培養におけるスフェロイド形成と細胞増殖を阻

害するインディルビン誘導体 indirubin 3'-oxime (Indox) と 5-methoxyindirubin 3'-oxime (5MeOIndox) を見出した (図1)。次に、BALB/cヌードマウス (6週齢, 雄) の皮下にマウス膵管癌細胞株 170#3 (1 x 10⁵ 細胞) を移植した後、10, 20, 40 mg/kg の Indox あるいは 5MeOIndox を腹腔内投与した。経時的に移植腫瘍の大きさを計測し、移植後12日目をエンドポイントとして腫瘍を摘出した。その結果、Indox あるいは 5MeOIndox 投与群においては、コントロール (DMSO/PEG400 投与) 群と比較して濃度依存的な抗腫瘍効果が認められた (図2)。また、Indox あるいは 5MeOIndox は膵管癌細胞におけるリン酸化CDK1とサイクリンB1の発現量を抑えることでG2/Mアレストを生じ、アポトーシスを誘発することを明らかにした。なお、これらの結果は英文誌に報告した (Sano M, Ichimaru Y, et al., Cancer Letters, 2017)。

1) 日本大学医学部病態病理学系人体病理学分野

2) 日本大学薬学部有機化学研究室

佐野 誠 : sano.makoto@nihon-u.ac.jp

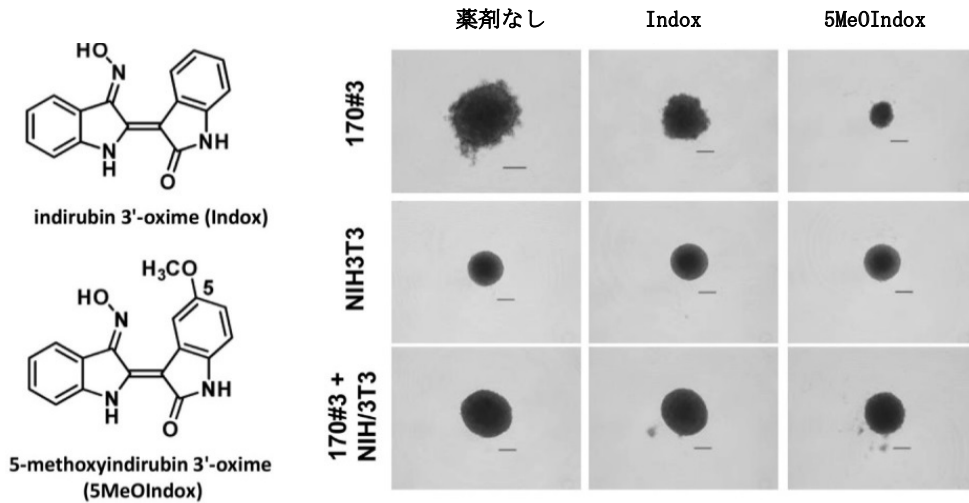


図1 スフェロイドに対するインディルビン誘導体の抗腫瘍効果

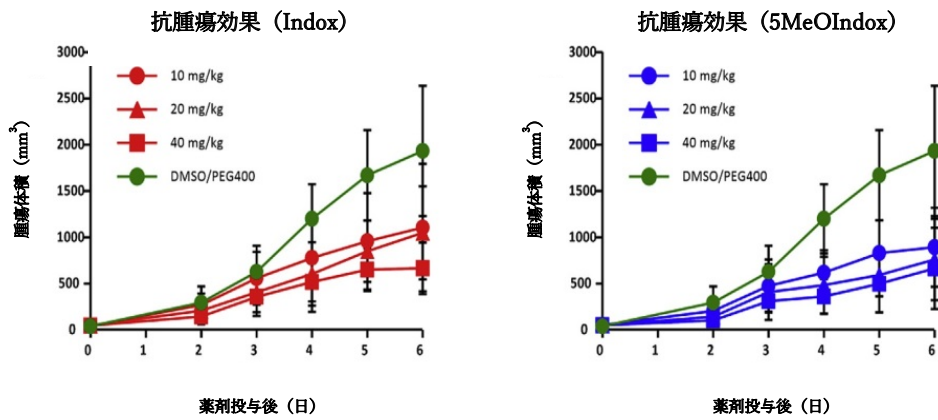


図2 移植腫瘍に対するインディルビン誘導体の抗腫瘍効果

文 献

Sano M*, Ichimaru Y*, Kurita M, Hayashi E, Homma T, Saito H, Masuda S, Nemoto N, Hemmi A, Suzuki T, Miyairi S, Hao H: Induction of cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma by indirubin 3'-oxime and 5-methoxyindirubin 3'-oxime *in vitro* and *in vivo*, **Cancer Letters**, 397: 72-82, 2017 (IF: 5.992). *, contributed equally.