

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

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・教授・西岡安彦
研究分担者	所属・職名・氏名	徳島大学・准教授・埴淵昌毅
	所属・職名・氏名	徳島大学・講師・柿内聡司
	所属・職名・氏名	徳島大学・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】	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抗 VEGF 抗体（ベバシズマブ）耐性現象を確認し、その耐性には線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor: FGF）2 が重要であること、また FGF2 は宿主側の線維細胞（fibrocyte）から産生されることを見出している。本研究では、fibrocyte が骨髄由来細胞であることを確認し、さらに同様の現象がヒトヒト肺がん組織でも生じている可能性について解析することを目的とする。	
【研究内容・成果】	これまでの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は宿主側 FGF2 が代替因子として増加しており、FGF2 産生細胞として collagen type I⁺/CXCR4⁺細胞（fibrocyte）が同定され、ベバシズマブ耐性腫瘍ではコントロール腫瘍と比較して有意に fibrocyte 数が増加していた。これらの結果を受けて、次にこれらの細胞が fibrocyte であることを免疫染色法以外の方法で確認することとした。腫瘍からマウス CD45⁺細胞を抽出し、フィブロネクチンコートディッシュで一定期間培養することで fibrocyte を単離したところ、ベバシズマブ耐性腫瘍ではコントロール腫瘍と比較し有意に fibrocyte 数が増加していた。さらに、腫瘍内に集積した fibrocyte が骨髄由来であることを確認するため、GFP 陽性骨髄細胞を移植した GFP キメラマウスを作成し、これまで同様に Y-MESO-14 細胞をキメラマウスに同所移植後、ベバシズマブ治療実験を行った。結果、ベバシズマブ耐性腫瘍ではコントロール腫瘍と比較して腫瘍組織内の GFP 陽性細胞数が有意に増加しており、さらにこれらの細胞が FGF2 を発現していることも確認した。これらの結果から、腫瘍のベバシズマブ耐性化には宿主から産生される FGF2 が重要であり、その産生細胞としての fibrocyte の重要性が確認された。 さらにこれらの現象が実際のヒト悪性腫瘍で生じていることを確認するため、ベバシズマブ投与後に切除されたヒト肺がん組織検体を用いて、腫瘍内 fibrocyte を免疫組織学的に検出した。比較対象として、ベバシズマブを含まない化学療法施行後に摘出された検体と、手術のみが施行された検体も同時に検討した。結果、ベバシズマブを含む化学療法後に切除された検体では、他の群と比較して有意に fibrocyte 数および FGF2 産生細胞数が増加していた。さらに興味深いことに、腫瘍内 fibrocyte 数と術前ベバシズマブ投与サイクル数および腫瘍内血管長に正の相関を認めた。これらの結果から、実際のヒト肺がんにおいても腫瘍のベバシズマブ耐性に fibrocyte が深く関わることを確認された。 今後、この fibrocyte が関わる抗 VEGF 治療耐性が他の血管新生阻害剤に対しても起こり得る普遍的な現象か否かについてや、また fibrocyte の腫瘍内集積メカニズムについて検討を進めていく予定である。	
【成果等】	【主な論文発表】 1) Matsuo T, Dat LT, Komatsu M, Yoshimaru T, Daizumoto K, Sone S, Nishioka Y, Katagiri T. Early Growth Response 4 Is Involved in Cell Proliferation of Small Cell Lung Cancer through Transcriptional Activation of Its Downstream Genes. PLoS ONE. 9(11):e113606, 2014. 2) Goto H, Mitsuhashi A, Nishioka Y. Role of surfactant protein A in non-infectious lung diseases. J Med Invest 61(1,2):1-6, 2014. 3) Nishioka Y. New wave of immunotherapy against lung cancer rolls in to clinic. Transl Lung Cancer Res 3(1):1, 2014. 4) Hanibuchi M, Kim SJ, Fidler IJ, Nishioka Y. The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and future perspectives. J Med Invest 61(3,4):241-253, 2014.	

【学会発表】

- 1) Hisatsugu Goto, **Yasuhiko Nishioka**. The role of surfactant protein A in the host defense of the lung. The 117th Conference of KATRD (Invited lecture). Buan, Korea. 2014 年 4 月 11 日.
- 2) Hisatsugu Goto, Atsushi Mitsunashi, Atsuro Saijo, Trung The Van, Yoshinori Aono, Hirohisa Ogawa, Soji Kakiuchi, Masaki Hanibuchi, **Seiji Yano**, Keisuke Izumi, **Yasuhiko Nishioka**. The role of fibrocytes in the resistance to anti-angiogenic therapy in malignant pleural mesothelioma and lung cancer. ATS 2014 International Conference (Mini-symposium). San Diego, CA. 2014 年 5 月 21 日.
- 3) **西岡安彦**. がん分子標的治療の基礎と臨床. 平成 25 年度徳島臨床細胞学会総会および学術集会(特別講演). 徳島. 2014 年 3 月 6 日.
- 4) **西岡安彦**. 肺がん・中皮腫における血管新生阻害薬耐性. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会(シンポジウム). 大阪. 2014 年 4 月 26 日.
- 5) 後東久嗣, 三橋惇志, 阿部秀一, 青野純典, **西岡安彦**. 呼吸器疾患における慢性炎症と fibrocyte. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会(シンポジウム). 大阪. 2014 年 4 月 27 日.
- 6) **後東久嗣**, 三橋惇志, 西條敦郎, 倉本卓哉, 田畑祥, 埴淵昌毅, 柿内聡司, 青野純典, 上原久典, **西岡安彦**. ベバシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割. 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会(シンポジウム). 仙台. 2014 年 6 月 27 日.
- 7) **西岡安彦**. がん免疫療法の過去と未来: エビデンスが示した新たな可能性. 第 62 回日本口腔学会 中国・四国地方部会(特別講演). 徳島. 2014 年 10 月 25 日.
- 8) 阿部真治, 加藤幸成, 金子美華, 東満美, 後東久嗣, 埴淵昌毅, **西岡安彦**. 悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗ポドプラニン抗体の抗腫瘍効果. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪. 2014 年 4 月 25 日.
- 9) 柿内聡司, 大塚憲司, 佐藤正大, 西條敦郎, 坂口暁, 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 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪. 2014 年 4 月 26 日.
- 10) 大塚憲司, 阿部真治, 埴淵昌毅, 木宿昌俊, 川添和義, 加藤幸成, **西岡安彦**. 胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗ポドプラニン抗体の抗腫瘍効果. 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 仙台. 2014 年 6 月 26 日.
- 11) 後東久嗣, 三橋惇志, 倉本卓哉, 田畑祥, 西條敦郎, 柿内聡司, 埴淵昌毅, 上原久典, **西岡安彦**. 肺癌多臓器転移モデルにおける sphere 形成癌幹細胞様分画の役割. 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会. 金沢. 2014 年 7 月 10 日.
- 12) 山子泰斗, 後東久嗣, 三橋惇志, 倉本卓哉, 田畑祥, 西條敦郎, 柿内聡司, 埴淵昌毅, 小川博久, 上原久典, **西岡安彦**. ヒト小細胞肺癌骨転移に対する RANKL 標的治療における IGF-1 の関与. 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会. 金沢. 2014 年 7 月 10 日.
- 13) 加藤幸成, **西岡安彦**. 血小板凝集因子 Podoplanin に対するがん特異的抗体の開発. 第 23 回日本がん転移学会学術集会・総会. 金沢. 2014 年 7 月 11 日.
- 14) 大塚憲司, 後東久嗣, 葉久貴司, 兼松貴則, 浦田知之, 柿内聡司, 埴淵昌毅, 大串文隆, 曾根三郎, **西岡安彦**. 高齢者進行非小細胞肺癌患者を対象として PRO 評価を取り入れた TS-1 療法の臨床第Ⅱ相試験. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡. 2014 年 7 月 18 日.
- 15) 坂口暁, 後東久嗣, 大串文隆, 葉久貴司, 兼松貴則, 浦田知之, 柿内聡司, 埴淵昌毅, 曾根三郎, **西岡安彦**. 高齢者進行 NSCLC 患者を対象として PRO 評価を取り入れた TS-1 療法の臨床第Ⅱ相試験. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2014 年 8 月 28 日.
- 16) 後東久嗣, 三橋惇志, 西條敦郎, 柿内聡司, 埴淵昌毅, 上原久典, **矢野聖二**, **西岡安彦**. ベバシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014 年 9 月 27 日.
- 17) 加藤幸成, 金子美華, 小笠原諭, **西岡安彦**. がん特異的抗ポドプラニン抗体の樹立. 第 73 回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014 年 9 月 27 日.
- 18) 柿内聡司, 大塚憲司, 佐藤正大, 西條敦郎, 坂口暁, 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 55 回日本肺癌学会学術集会. 京都. 2014 年 11 月 16 日.

【その他特筆事項】

なし