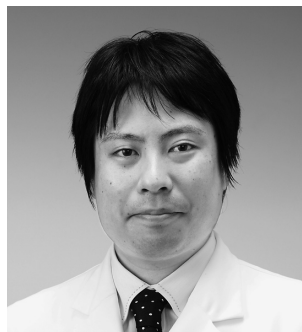


大原利章

Toshiaki Ohara



岡山大学大学院医歯学総合研究科 消化器外科学

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

プロフィール

昭和52年生まれ

平成14年3月 愛媛大学医学部医学科卒業

平成14年4月 岡山大学医学部 第一外科学入局

平成14年7月 香川労災病院 外科

平成16年4月 岩国医療センター 外科

平成18年5月 国立病院機構専修医海外留学第1期生として米国へ短期留学

平成23年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

平成24年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 非常勤講師

受賞対象論文

Ohara T, Noma K, Urano S, Watanabe S, Nishitani S, Tomono Y, Kimura F, Kagawa S, Shirakawa Y, Fujiwara T : A novel synergistic effect of iron depletion on antiangiogenic cancer therapy. *Int J Cancer* (2013) 132, 2705-2713.

研究の背景と経緯

化学療法は進化を重ね、近年では分子標的薬が多く使われるようになってきた。そのうち血管新生をターゲットにした血管新生阻害薬は、主要な分子標的薬のひとつである。特に bevacizumab は血管新生因子である VEGF に対する抗体薬であり、本邦でも大腸癌、肺癌、卵巣癌等に保険適応が認められ、多くの症例に使用されている。一方で分子標的薬は薬剤費が高く医療費の高騰の問題があり、効率的な使用や技術革新による問題の解決が期待されている。

癌と鉄については以前から研究が行われており、様々な鉄の化合物を齧歯類に投与すると腎癌、悪性中皮腫などの悪性腫瘍が誘発されることが知られている¹⁾。しかし、逆に鉄を除去（除鉄）する事は動物レベルで腫瘍の増殖抑制が認められた報告はあるが、一般的な治療としては確立されていない。我々は腫瘍の増殖に鉄が必須であり、腫瘍は鉄が不足すると代償的な反応を起こすという仮説を立て、さらにその反応を逆に利用すれば治療に応用できるのではないかと考え研究を行った。

研究成果の内容

1. 除鉄マウスモデルを用いた皮下腫瘍での検討

動物体内の鉄分を減らすために、鉄分を除去した食餌を作成し、3週間ヌードマウスに投与すると Hb、フェリチン、血清鉄が低下し、体内から鉄分が減少していることが確認された。その状態のマウスに肺癌細胞株 A549 を用いて皮下腫瘍を作成し、通常食餌と除鉄食餌を与え続けると、42日目に除鉄食餌群では有意に腫瘍の増殖が抑制された。

2. 除鉄された腫瘍には代償的血管新生が生じる

この皮下腫瘍を回収し、免疫染色とウエスタンブロット法によるシグナル解析を行った。除鉄食餌群では鉄染色で鉄分が認められず、細胞増殖能 (Ki67 index) の低下が確認された。さらに低酸素を検出する pimonidazole assay で腫瘍が低酸素化している事が明らかになり、血管内皮を染める CD31 染色を行った所、微小血管密度の増加が認められた。このことから除鉄食餌を投与すると腫瘍の増殖が抑制されるが、腫瘍が低酸素化し、代償的な血管新生が生じていると考えられた。ウエスタンブロット法によるシグナル解析でも除鉄食餌群はトランスフェリンレセプター 1 および HIF-1 α を介した VEGF の発現増強が確認された。

3. 除鉄で誘導を行うと血管新生阻害薬の効果を高められる

上記実験の結果から、除鉄状態で血管新生阻害薬を用いれば高い抗腫瘍効果が期待できると考えられた。除鉄マウスモデルを用いて血管新生阻害薬 bevacizumab (Avastin®) との併用効果について検討を行った。通常食餌群、除鉄食餌群、通常食餌 + bevacizumab 投与群、除鉄食餌群 + bevacizumab 投与群の4群に分け比較を行った。39日目に除鉄食餌群 + bevacizumab 投与群では高い抗腫瘍効果が認められた(図)。我々はさらに in vitro でも肺癌細胞株 A549, H1299を用いて、除鉄剤として鉄キレート剤 (deferasirox) を用いて、細胞増殖能および血管新生シグナルについて検討を行った。両細胞株に鉄キレート剤を投与すると濃度依存的に細胞増殖抑制効果が認められ、ELISA 法にて培養液中の VEGF の濃度を測定すると、鉄キレート剤の濃度依存的に VEGF の増加が認められた。さらにウエスタンブロット法で HIF1- α の鉄キレート剤の濃度依存的なシグナルの増強が確認された。

研究成果の意義

鉄は生体にとって必須のものであり、それは癌細胞にとっても同様であり、鉄が無くなると癌細胞はその

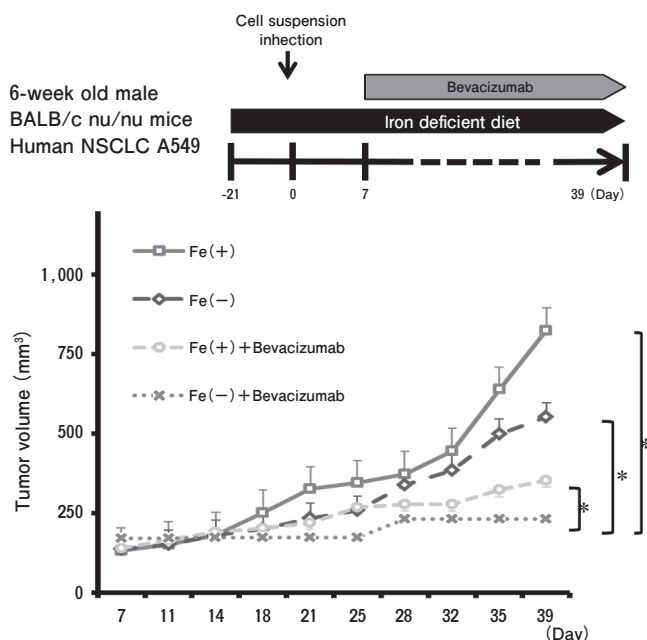


図 除鉄状態で血管新生阻害薬を併用すると強い抗腫瘍効果が認められた。(受賞論文より一部引用)

環境から逃れようとして血管を新生させている事が立証された。代償的な血管新生のメカニズムについては、in vitro の結果から鉄が不足しているため HIF1- α のユビキチン依存的なプロテアソームによる分解ができないためと考えられるが、in vivo では更にヘモグロビン低下による組織低酸素化が寄与して、より強く血管新生作用が生じているものと推察される。臨床においては、除鉄だけでは癌治療として成立していないが、その理由は、上記のメカニズムが働いたためであり、この代償的な血管新生を阻害する事で癌の根治に一步近づけられるものと考えられる。

今後の展開や展望

Bevacizumab は最も頻用されている血管新生阻害薬であるが、未だに有効なバイオマーカーは発見されていない。我々の開発した除鉄誘導療法は、鉄関連マーカーが血管新生阻害薬の新たなバイオマーカーになり得る可能性を示している。また、この除鉄誘導療法は高価な分子標的薬である血管新生阻害薬を効率的に使用でき、奏効率を高められる可能性があるだけでなく、副作用の低減にも役立つ事が期待される。

近年動物だけではなく、臨床での固形癌に対する鉄キレート療法の可能性についても報告されている²⁾。今後は前向き臨床研究を行い、除鉄誘導療法の確立を目指すとともにバイオマーカーの有用性についての検討も準備を進めている。基礎研究については鉄と癌との関係性についてさらに深く研究を行い、発癌から宿主の終焉にいたる言わば“癌の一生”の過程での鉄がどのように関わっているかを明らかにすることで、新しい機構の発見や新規治療の開発に結びつけていきたい。

文 献

- 1) Li JL, Okada S, Hamazaki S, Ebina Y, Midorikawa O : Subacute nephrotoxicity and induction of renal cell carcinoma in mice treated with ferric nitrilotriacetate. *Cancer Res* (1987) 47, 1867-1869.
- 2) Yamasaki T, Terai S, Sakaida I : Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* (2011) 365, 576-578.

平成26年4月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775
E-mail：carib2@msj.biglobe.ne.jp