

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」
(微小環境に注目したがんの治療戦略開発)
2. 研究開発代表者： 武藤 誠 (国立大学法人京都大学国際高等教育院 教授)
3. 研究開発の成果：

(1) CCR1 阻害薬・阻害抗体開発

平成26年度に戦術を見直し、企業の協力を得てCCR1に対する阻害抗体の開発研究を始め、同時に、大腸がん肝転移巣におけるCCR1発現細胞の詳細な解析を進めた。(ただし本プログラムの予算はPOC強化のための、がん転移巣におけるCCR1発現細胞の病理学的解析に使用しており、抗体開発には直接投じられていない。)

(2) CXCR3 阻害薬開発

約 1000 個の FDA 承認化合物から一次スクリーニングでヒットした 21 個の化合物を更に絞り込むため、21 個の化合物を用いて同時的スクリーニングを数度繰り返し、確実に再現性を得られる 3 化合物を候補とした。これらの化合物を吟味した結果、そのうち 2 個は CXCR3 受容体活性に依存しない、直接細胞内カルシウムの遊離を来す作用によって一次スクリーニングを陽性化していたことを突き止めたので、残りの 1 個 (Podophyllotoxin) を最終候補とした。そのため、大腸がん細胞の細胞外基質 Matrigel 浸潤の阻害活性を調べるポイデンチャンバーの最適化実験をバイパスして、三次スクリーニングとしてマウスへのヒトがん細胞を移植して直接がんの肝臓への転移抑制作用の評価を 2 段階で行った。すなわち、初段では対照 (DMSO) と化合物をそれぞれ 2 匹ずつ行い、転移抑制効果が見られたので、対照 (n=7) と化合物 (n=10) で再実験を行ったところ、残念ながら Podophyllotoxin によって統計的に有意差のある転移抑制効果は得られなかった。

(3) Aes 発現促進薬開発

平成26年度に一次スクリーニングの結果得られた6個の候補化合物を二次スクリーニングとして、Matrigel 浸潤の抑制活性を測定した結果、2回の独立したアッセイで共に統計的有意差をもつ化合物を2個 (Hycanthon と Antimycin A) 特定できた。これらの化合物を別個のソースからも追加購入し、ヒト大腸がん細胞のヌードマウスへの移植系を用いて転移抑制活性を調べた。その結果 Hycanthon により腫瘍数が減少する傾向がみられたが、統計学的有意差は得られず、また転移腫瘍巣の大きさには影響はなかった (n = 7 & 8)。一方、Antimycin A は腫瘍数、大きさともに影響が見られなかった (n = 7)。