

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 膵癌症例の術後転移再発抑制を目差した慢性肝炎治療薬 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を用いた臨床治験に関する研究

2. 研究開発代表者： 中山 敬一 (国立大学法人九州大学・生体防御医学研究所)

3. 研究開発の成果：

①膵癌株化細胞を用いた前臨床試験

既に確立済みであるマウス膵癌細胞株 Panc02 を用いた膵癌肝転移モデル系を用いて、まず通常マウスと骨髄特異的 Fbxw7 ノックアウトマウスの中でマウス膵癌細胞株 Panc02 の肝臓への転移率の変化はあるかどうかを検討した。その結果、統計的に有意ではないものの、わずかながら Fbxw7 ノックアウトマウスで膵癌細胞 Panc02 の転移亢進が確認された ($P=0.078$)。この結果が膵癌細胞特異的かどうかを検証するため、黒色細胞腫細胞を用いて同様の実験を施行したところ、骨髄特異的 Fbxw7 ノックアウトマウスの脾臓においては、対照群よりも黒色腫細胞の増殖が亢進していた ($P=0.004$)。次に転移巣における癌ニッチ形成細胞の比率を FACS 解析によって調べた。膵癌を移植したマウスでは、対照群、Fbxw7 ノックアウトマウス共に Mac1+F480+Ly6C-マクロファージが増加していた。特に Fbxw7 ノックアウトマウスにおいてはその増加が顕著だった ($P<0.00001$)。さらに CCL2 阻害薬 3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体 (商品名：セロシオン) をマウスに投与して癌転移抑制に有効かどうか、を検証した。この実験には悪性黒色腫細胞株 B16F10 を用いた。その結果、統計的に有意ではないものの、わずかながら PG 投与群で B16F10 の転移が減少していた。また肝臓表面の B16F10 細胞を ImageJ により定量した結果、対照群と比較して有意な差は見られなかったものの、わずかながら 0.015%PG 投与群で B16F10 の転移が減少していた。

②3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究

本項目は、既に別研究として施行中の治験「根治手術可能な乳がん患者(トリプルネガティブ乳癌を含む)に対するプロパゲルマニウムの補助療法との併用の安全性確認のための医師主導治験」の副次項目の研究として、関連マーカーの変動評価(ケモカイン・サイトカイン及び FBXW7 遺伝子)を行うものである。加えて附随研究として、将来的に懸念される「プロパゲルマニウム抵抗性または無効例の主因解明」のため、原発巣に加え転移再発時の転移巣を用いた下記の研究(転移巣ゲノム signature 解析および腫瘍免疫応答)を実施している。現在、プロパゲルマニウム投与中および中止後に、CCL2、FBXW7、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、TNF- α 、GM-CSF、IL-6、IL-13、IL-18 の測定を行った。また、(1) cancer panel を用いた血液中遊離 DNA の変異検出による担癌状態(早期再発)の評価、(2) 将来的に懸念される「プロパゲルマニウム抵抗性」による転移再発を来した際の原因究明のために実験を行った。

③膵癌切除症例に対する経口プロパゲルマニウム製剤の医師主導臨床研究(安全性試験)

経口プロパゲルマニウム製剤(製品名：セロシオン)を膵癌術後に投与することは適応外使用となるため、厳格な倫理委員会審査を経た上で膵癌症例に実際に投与を開始し、既に7例(予定症例数10例)に投与を行った。これまでのところ併用による有害事象の出現はなく、また薬剤血中濃度(プロパゲルマニウムおよび S-1 関連代謝産物)の異常上昇も見られていない。安全性試験としての予定症例数の10例のうち既に7例に投与が行われており、有害事象の有無の確認、薬剤血中濃度の測定も問題無いことが確認できており、マイルストーンの達成状況は極めて順調である。

4. その他： 特になし