

がん増殖抑制物質(プロスタグランジンD₂)合成促進酵素 を用いた 新たな胃がん治療法

大阪市立大学大学院 医学研究科 腫瘍外科

教授
准教授

平川弘聖
八代正和
福岡達成

Outline

- 胃癌臨床とプロスタグランジン(背景)
- プロスタグランジンD合成酵素(PGD合成酵素、L-PGDS)の胃癌治療効果
- PGD₂の抗腫瘍効果
- PGD合成酵素の治療効果を予測するマーカーPPAR γ

胃癌の頻度

日本

死亡数 年間5万人（第2位）

罹患率 年間12万人（第1位）

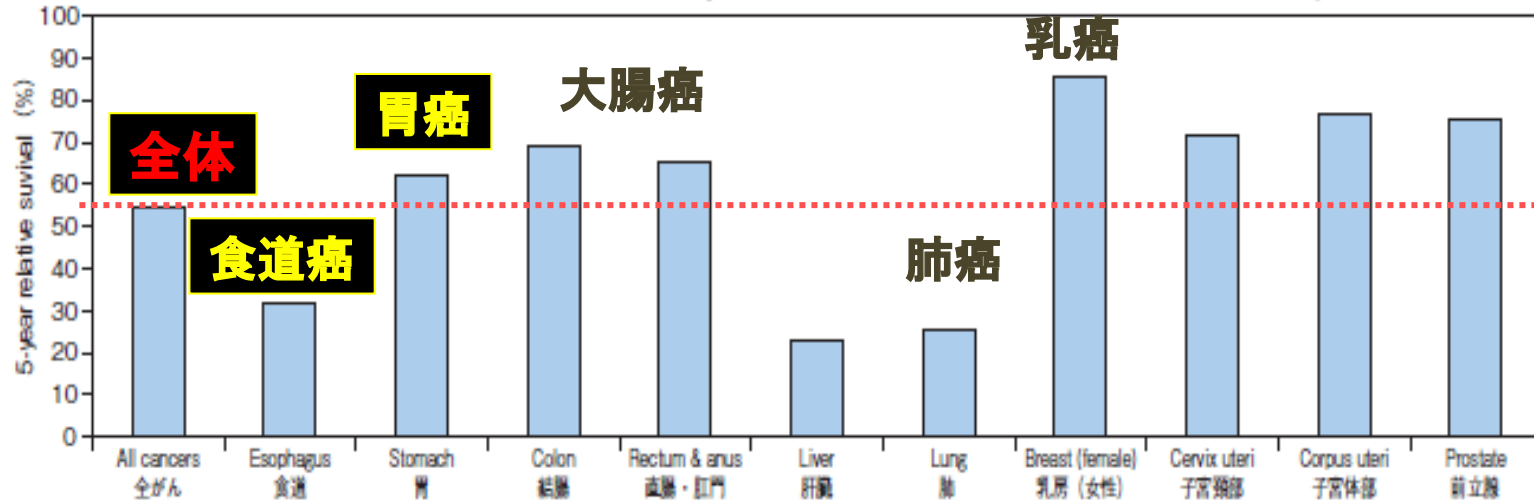
世界

死亡数 年間75万人（第4位）

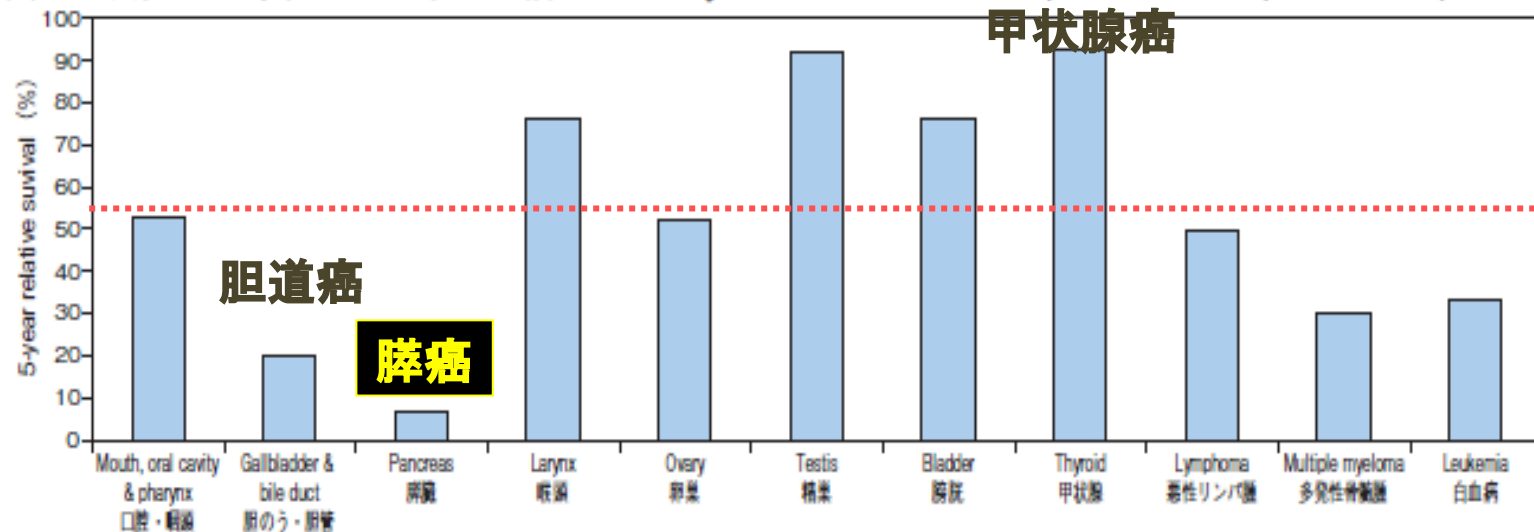
罹患率 年間100万人（第4位）

がん5年生存率(臓器別)

(1) 男女計 5年相対生存率 (主要部位) 5-year Relative Survival, Both Sexes (major sites)



(2) 男女計 5年相対生存率 (詳細部位) 5-year Relative Survival, Both Sexes (minor sites)



プロスタグランジンと癌治療

- アスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) は、抗がん作用があることが知られている
- しかし、がん抑制効果が不十分で副作用もあるため、がん治療薬としては未認可
- NSAIDのプロスタグランジン(PG)阻害が抗がん作用 機序
- しかしPGは数種類あり、腫瘍細胞に対してPGE₂は腫瘍増殖を亢進し、PGD₂は逆に抗腫瘍効果を示す
- NSAIDはこれら全てのPGを阻害するため、結果的に抗腫瘍効果が一定せず、十分な抗がん作用が発揮できない

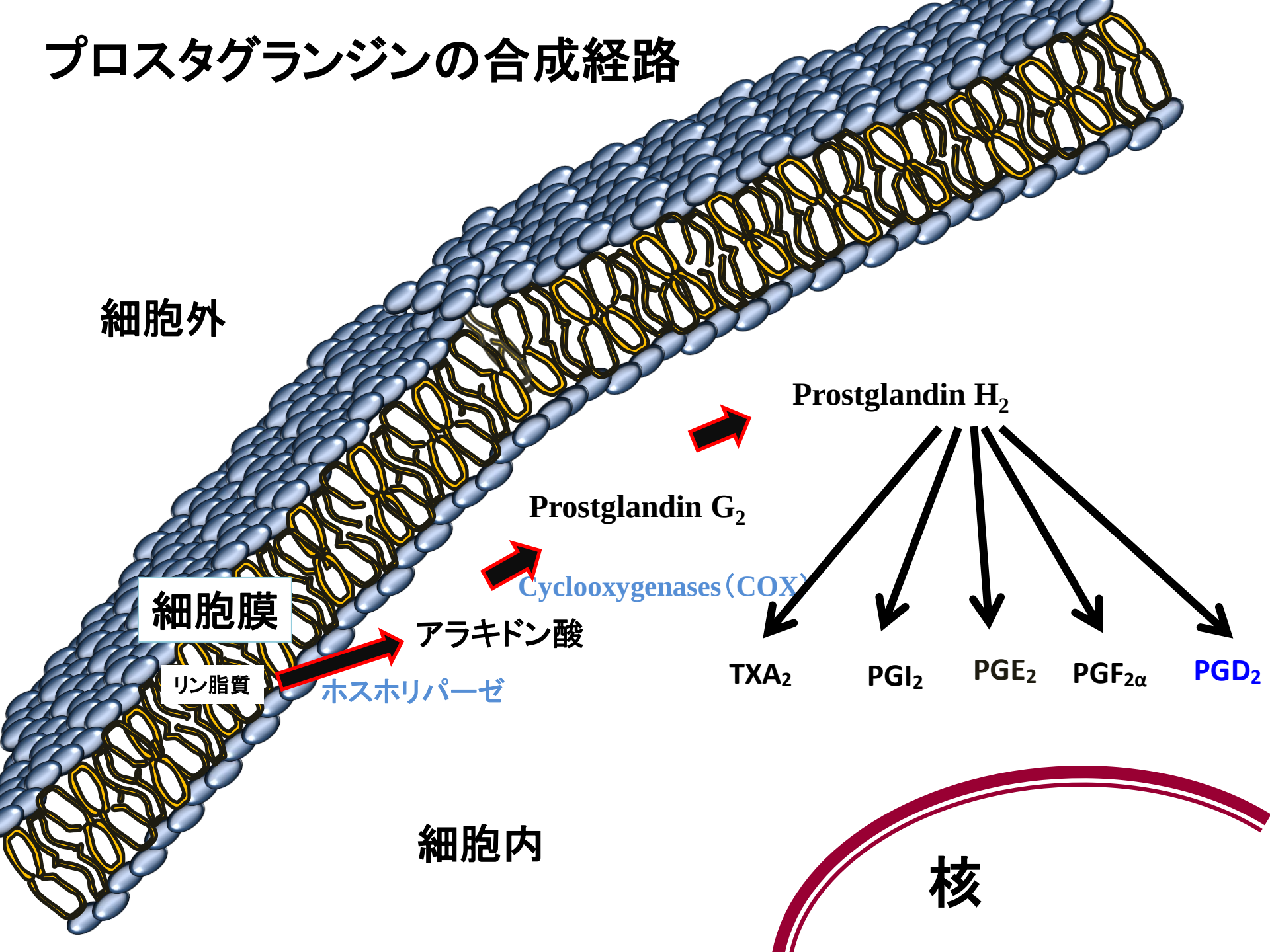
プロスタグランジンD₂ (PGD₂)と癌治療

PGD₂はがん細胞増殖抑制物質ですが、生理活性が不安定で半減期も短いため、治療応用が困難でした。

またPGD₂のがん抑制効果を予測するマーカーが同定されていない点も問題でした。

今回の研究により、プロスタグランジンD (PGD) 合成促進酵素を用いることでPGD₂の抗腫瘍効果が発揮され、さらに治療効果の指標となるバイオマーカーが同定されたことで問題点が解決されました。

プロスタグランジンの合成経路



検討項目

1. プロスタグランジンD合成酵素(PGD合成酵素、L-PGDS)の抗腫瘍効果
2. PGD₂の抗腫瘍効果
3. PGD合成酵素の腫瘍抑制を予測するマーカーPPAR γ

材料

- 胃癌細胞株5株

OCUM-2M, OCUM-2MD3, OCUM-2D, OCUM-12, MKN-74

- PGD₂合成酵素

Recombinant Human Prostaglandin D2 synthase (L-PGDS)

- ProstaglandinD₂

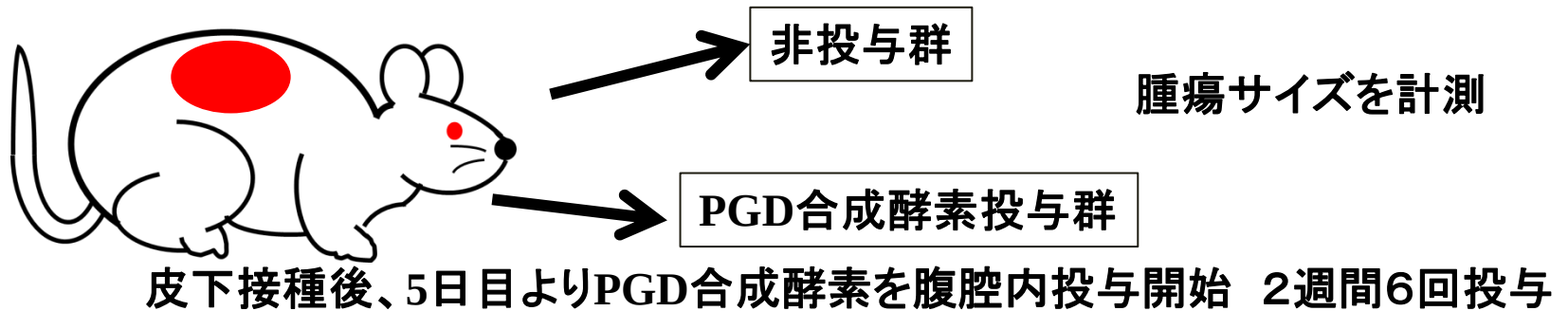
- PPAR_γ阻害剤

BADGE

方法

● 胃癌マウスにおけるPGD合成酵素の効果

胃癌細胞を用いて皮下腫瘍を作成



● 胃癌細胞の増殖能に及ぼす影響

MTT assay

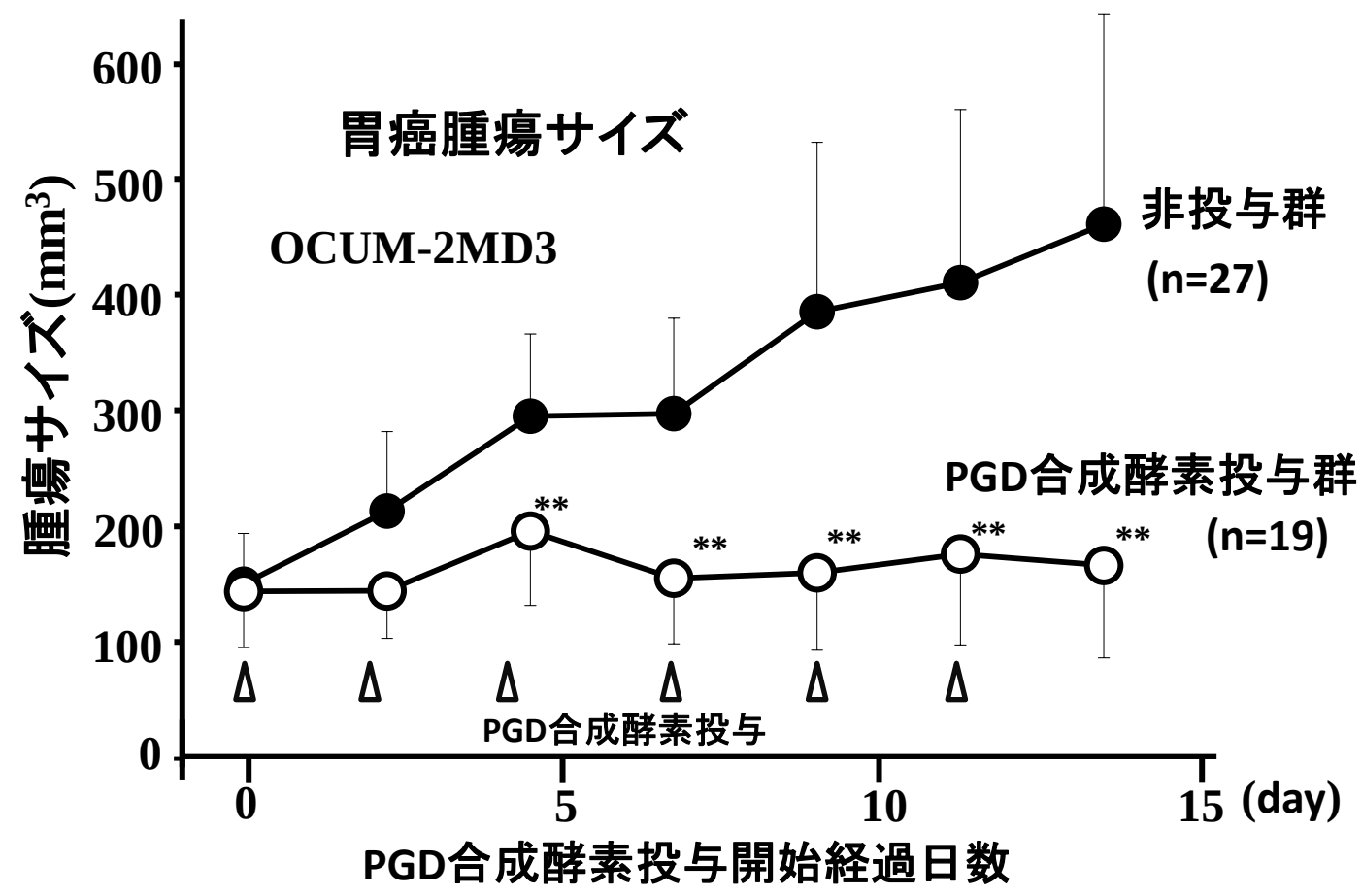
Western-blotting

Flow cytometry

● RT-PCR, ELISA

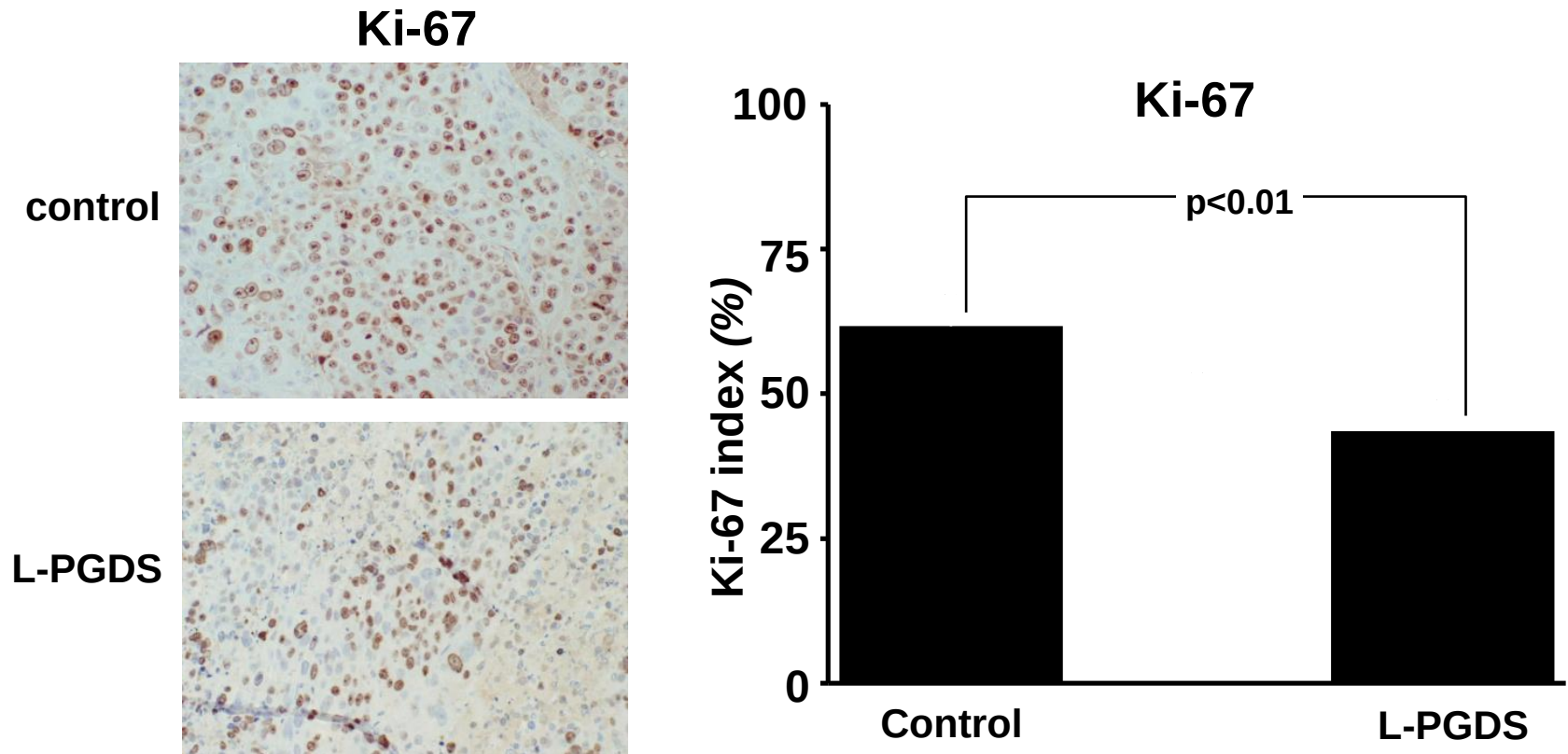
● L-PGDS抗体を用いた免疫組織染色

プロスタグランジンD合成酵素による胃癌抑制効果(マウス)



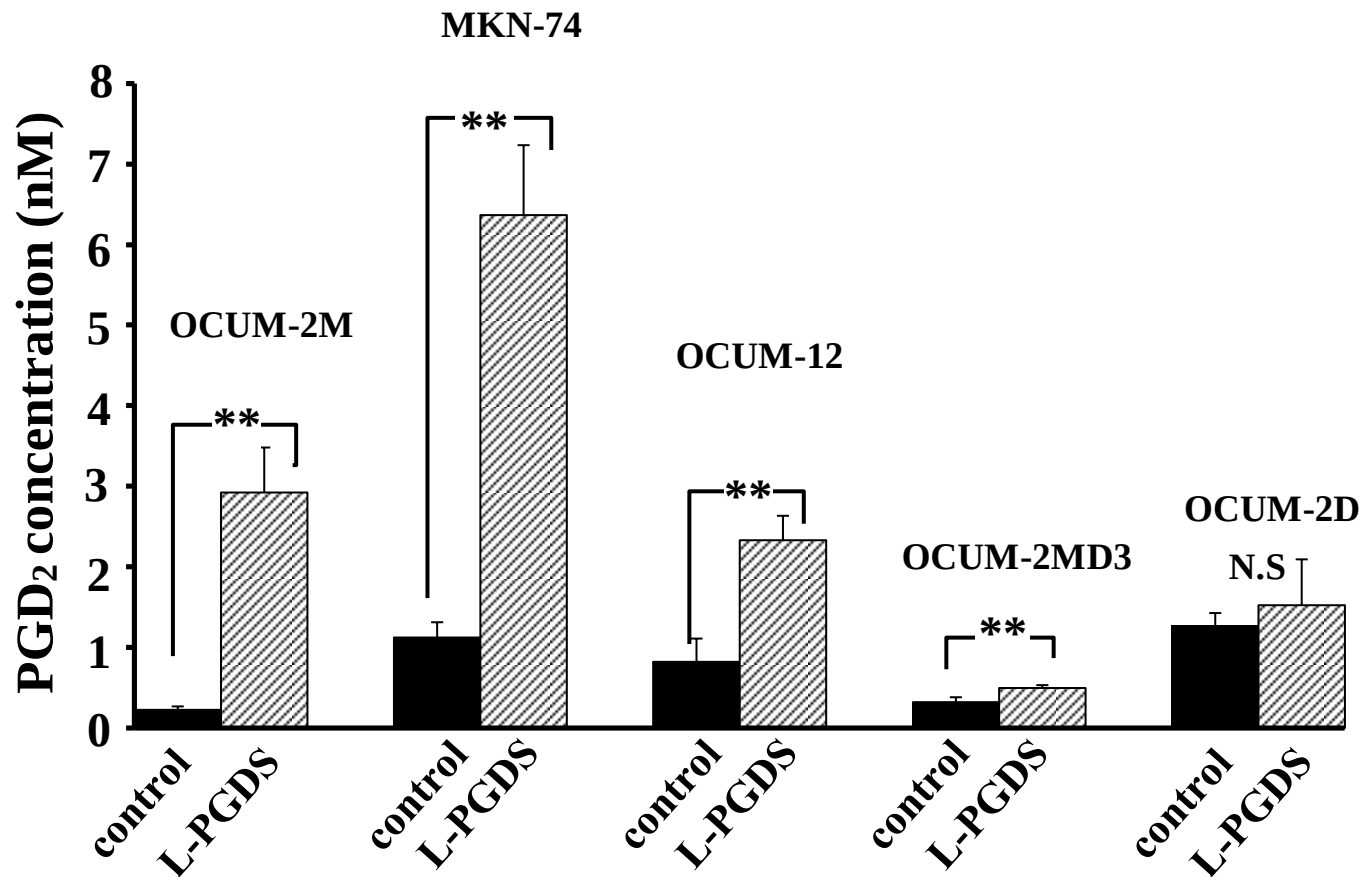
PGD合成酵素(L-PGDS)は胃癌増殖を抑制した

PGD合成酵素の胃癌増殖能抑制効果(皮下移植)

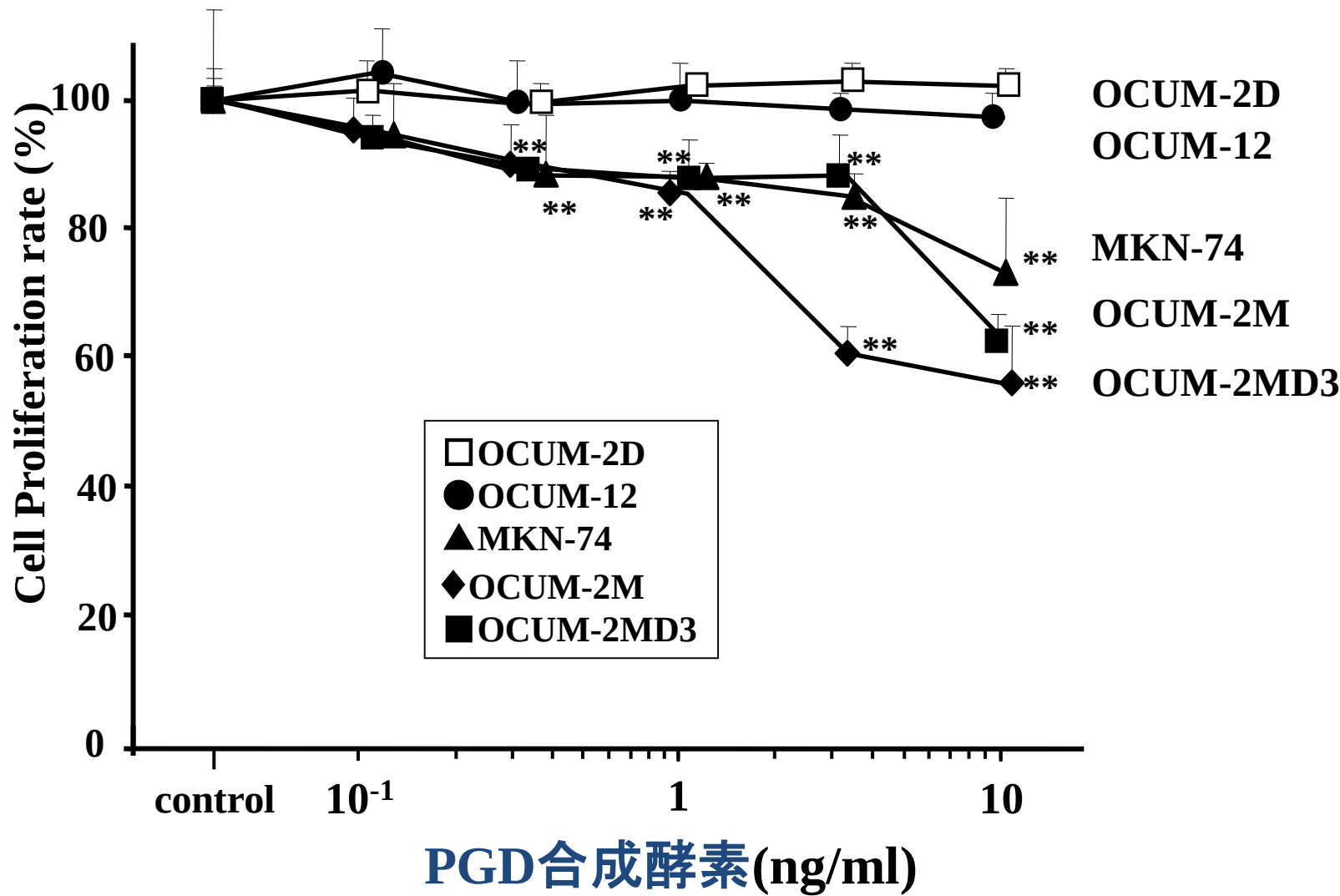


PGD合成酵素によって皮下腫瘍におけるKi-67の低下を認めた

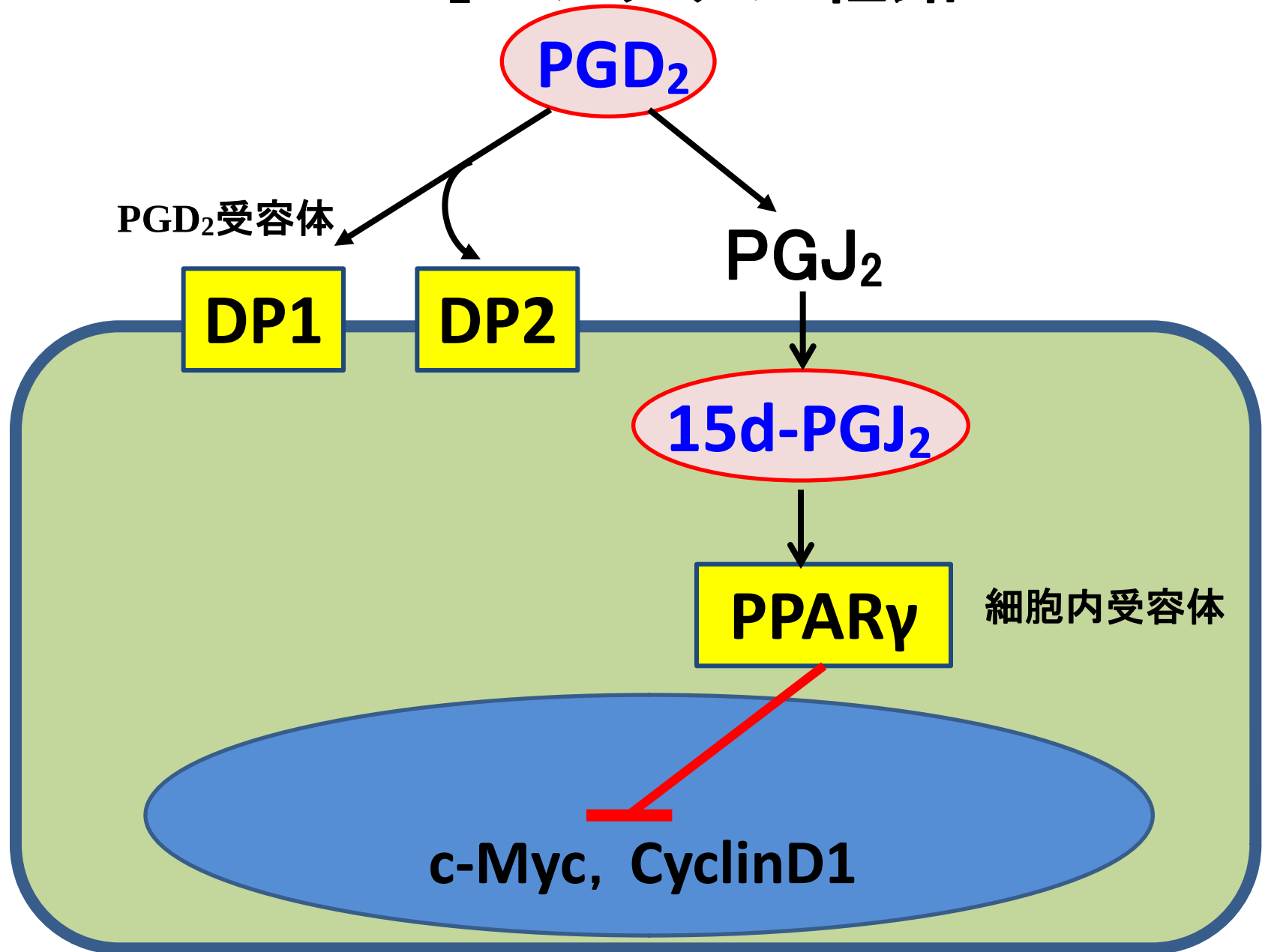
PGD合成酵素は胃癌細胞のPGD₂産生を促進する(細胞培養)



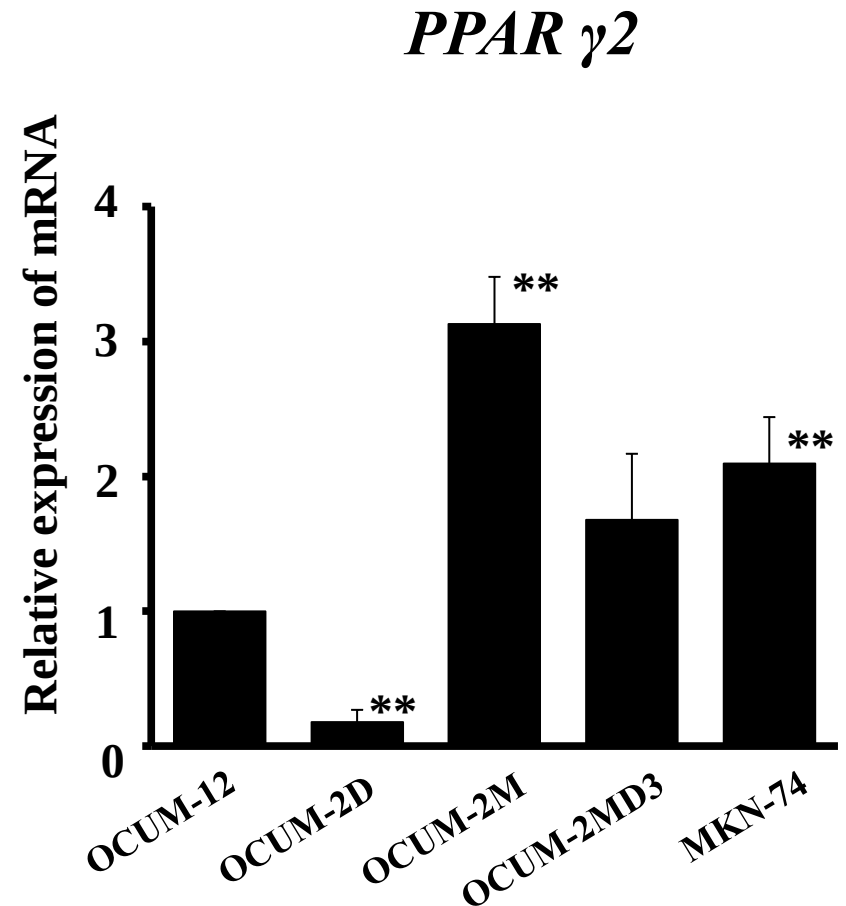
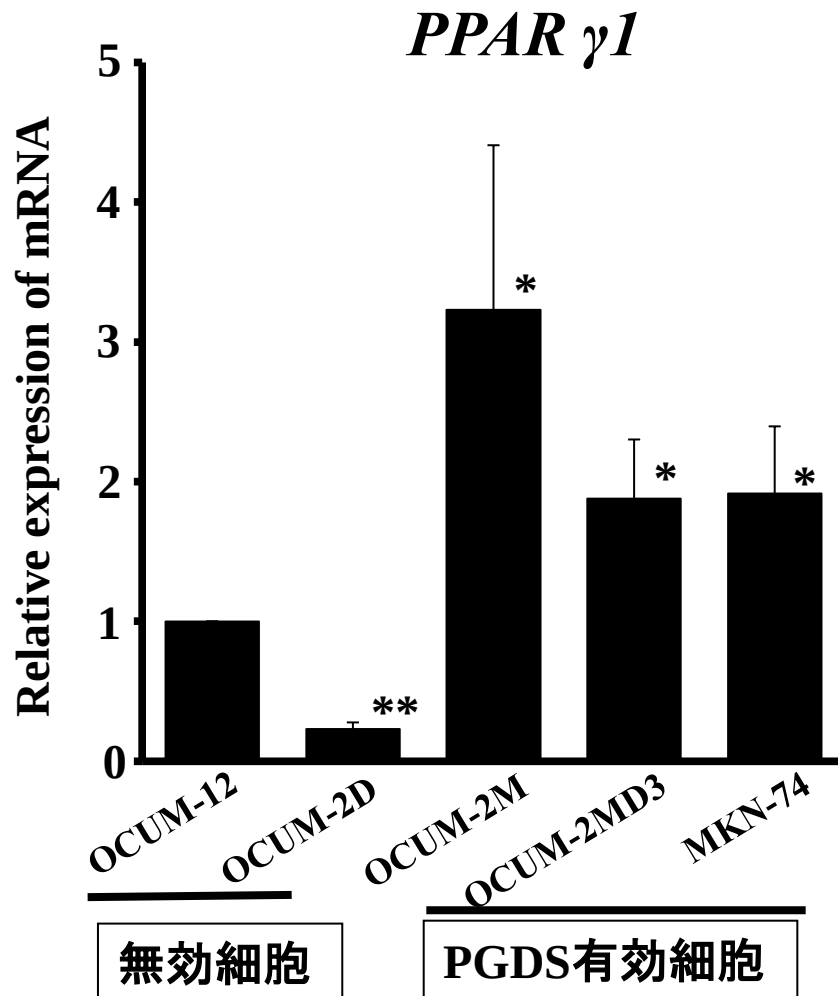
PGD合成酵素は胃癌細胞の増殖能を抑制する(細胞培養)



PGD₂のシグナル経路



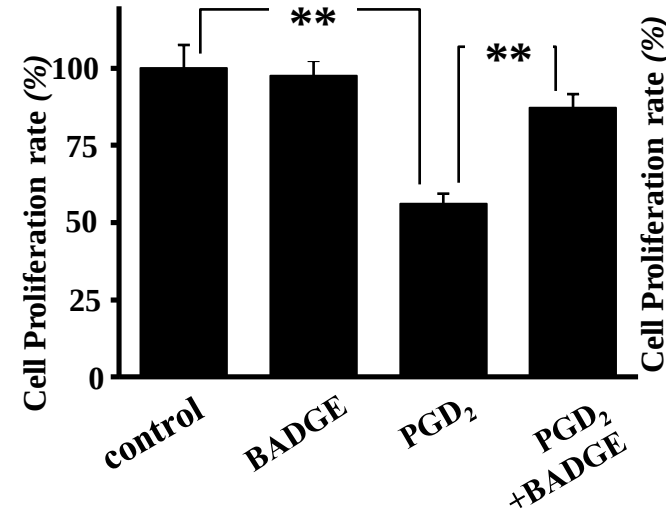
PGD₂で抑制される胃癌細胞はPPAR_γ 発現が高い



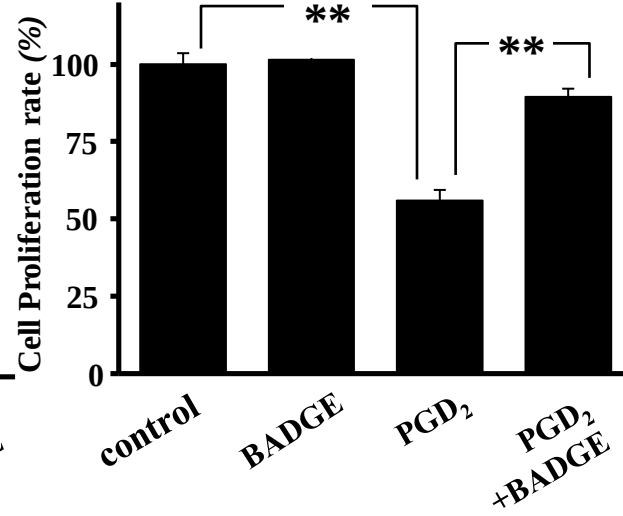
PPAR γ 阻害剤(BADGE)はPGD $_2$ 抑制作用を阻害する

PGDS有効細胞

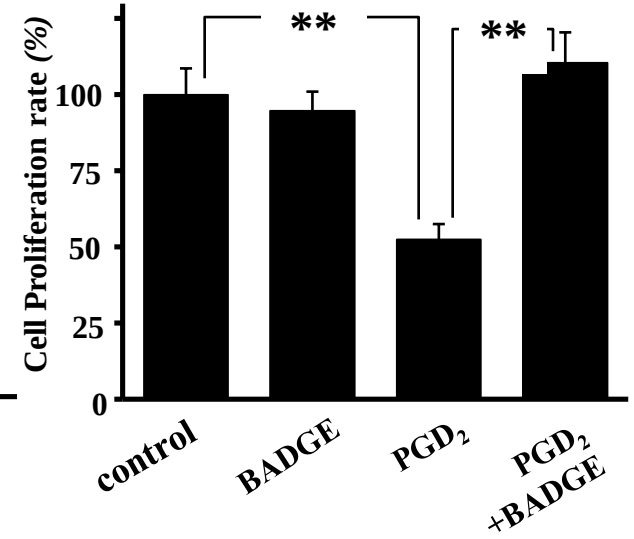
OCUM-2M



OCUM-2MD3

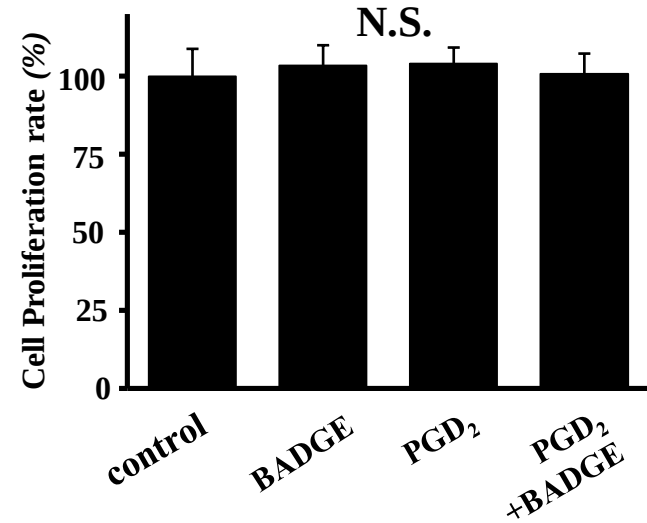


MKN-74

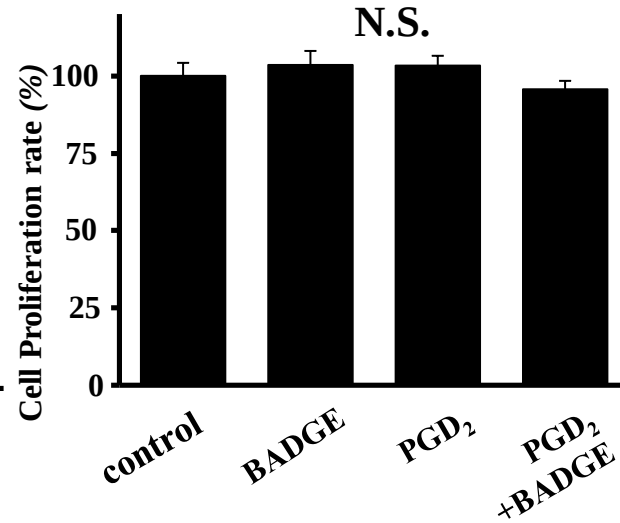


無効細胞

OCUM-12



OCUM-2D



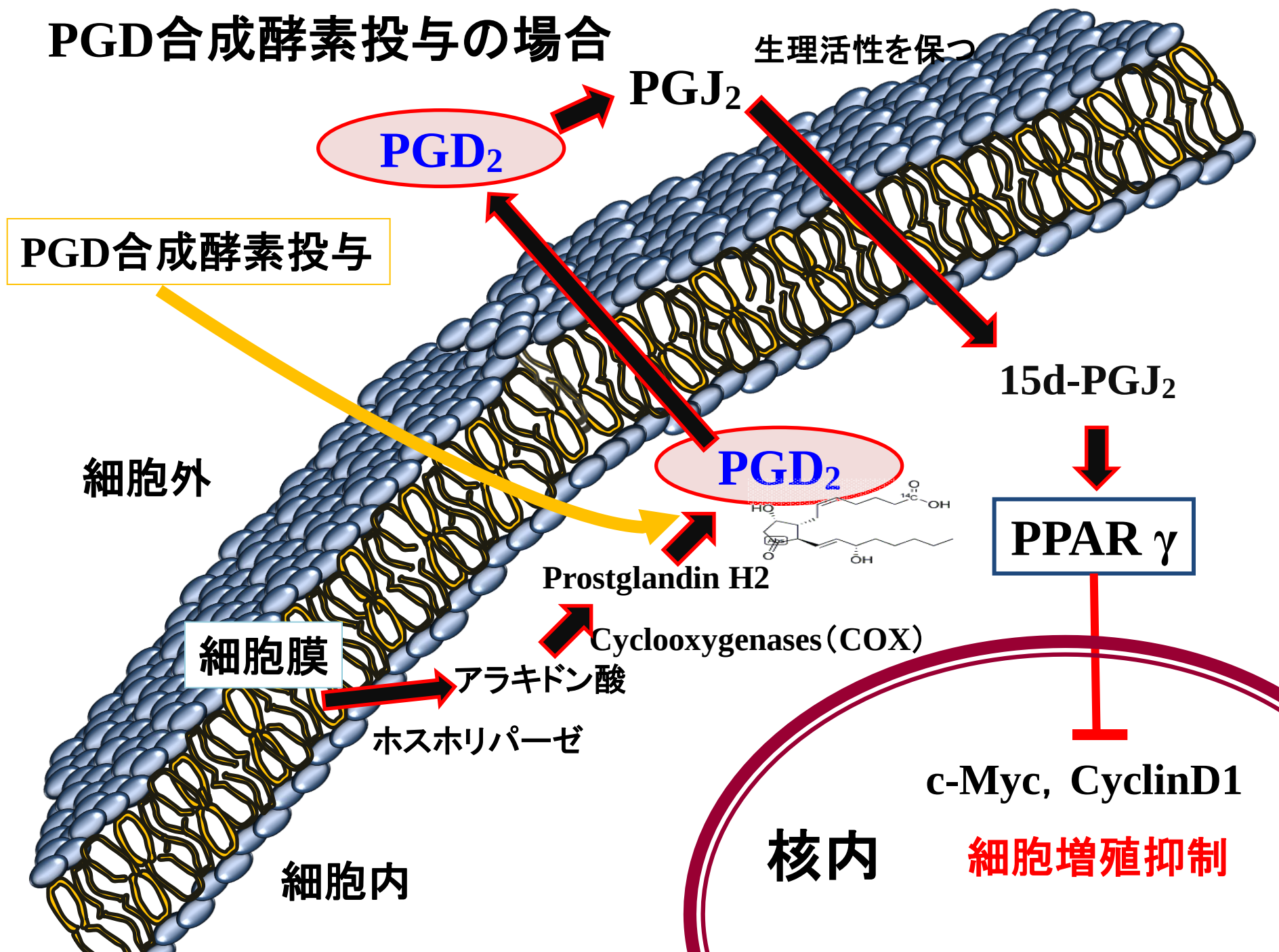
まとめ

- PGD合成酵素は胃癌腫瘍を抑制した
- PGD合成酵素は胃癌細胞のPGD₂産生を促進させた
- PGD₂は胃癌細胞の増殖能を抑制する
- PGD合成酵素はPPAR_γを強く発現する胃癌細胞の増殖を抑制した
- PPAR_γ阻害剤はPGD合成酵素やPGD₂の抑制作用を低下させた

結論

- PGD合成酵素は胃癌細胞自身のPGD₂産生を促進し、細胞内PPAR γ に作用して増殖を抑制する。
- PGD合成酵素は新しい作用機序をもつ胃癌治療薬として期待される。
- PPAR γ はPGD合成酵素治療のバイオマーカーになる

PGD合成酵素投与の場合



総括

- ✓ PGD合成酵素を用いてがん細胞自身からのがん抑制因子産生をうながす方法は、今までにない新しいがん治療法です。
胃がんは日本で年間約5万人が亡くなるがんですが、今回の成功により胃癌特効薬の開発が期待できます。
- ✓ 治療効果の指標となるバイオマーカーが同定されました
PPAR γ をマーカーとすることでがん患者を選別し、PGD2合成酵素のより確実ながん治療を行うことが期待されます。
- ✓ 膵がん細胞や食道がん細胞にも有効です
本治療法は、膵がんや食道がんなどの難治性のがんにも新しい治療法となることが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成を受け、小野薬品工業との共同研究を進めています。