

研究成果報告書の概要

講座等名	外科学講座	事業推進者名	海堀 昌樹
所属部門	①代謝部門、②がん部門		
分担研究課題	①誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 由来の一酸化窒素産生を障害マーカーとした肝臓保護薬剤の解析 ②高分子ミセル化 ICG を用いた癌診断・治療の検討		
キーワード	①inducible nitric oxide synthase, nuclear factor-κB, rat primary cultured hepatocyte, rat liver injury model②ICG-lactosome、Photodynamic Therapy、Drug Delivery System		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	①17名、②6名		
<p>研究組織 (本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割)</p> <p>① 企画 (テーマ、人員構成、財源)(3); 海堀昌樹, 奥村忠芳, 権雅憲 実験と解析(11);三木博和, 中竹利知, 上山庸佑, 菱川秀彦, 松島英之, 中村有佑, 飯田洋也, 坂口達馬, 小塚 雅也, 橋本裕也, 八田雅彦, 考察、論文校正 (6) ;海堀昌樹, 奥村忠芳, 権雅憲, 石崎守彦, 松井康輔, 徳原 克</p> <p>② 企画 (テーマ、人員構成、財源)(1); 海堀昌樹 実験と解析(2);菱川秀彦, 津田 匠 考察、論文校正 (4) ;海堀昌樹, 奥村忠芳, 石崎守彦, 松井康輔</p>			
<p>研究成果の概要 (平成 29・30 年度の研究成果について)</p> <p>①レボシメンダン (levosimendan, 急性心不全治療薬) は”カルシウムセンシタイザー”として知られているが、様々な炎症性サイトカインの発現やアポトーシスシグナル経路に影響を与えることより、心臓以外の臓器障害に効果を示すことが推察されている。70%肝切除ラットにリポポリサッカライド(LPS)処理して作成した急性肝不全モデルを用いて、レボシメンダンが生存率を増加させることを報告した。同時に、ラット初代培養肝細胞 (in vitro 肝障害) モデルを用いて、TNF-α, cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 や誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現抑制を介したメカニズムを明らかにした [12]。後者の iNOS の生成物である一酸化窒素 (NO) は肝障害マーカーの一つとして、近年よく知られている。 [12] Sakaguchi et al. Levosimendan pretreatment improves survival of septic rats after partial hepatectomy and suppresses iNOS induction in cytokine-stimulated hepatocytes. Scientific Reports, accepted 1-9-2019.</p> <p>ランソプラゾール (lansoprazole, proton pump 阻害剤) はラット初代培養肝細胞において、iNOS 誘導/NO 産生や TNF-α 発現を“NF-κB 活性化”の阻害を介して抑制した。さらに、D-galactosamine/LPS 処理して作成したラット急性肝障害モデルにおいて、その生存率を亢進した [14]。ランソプラゾールはその治療効果の可能性をさらに模索しなければならないが、肝障害に軽減作用を示すと推測される。</p> <p>[14] Nakatake et al. The proton pump inhibitor lansoprazole has hepatoprotective effects in in vitro and in vivo rat models of acute liver injury. Digestive Diseases and Sciences, accepted 4-6-2019.</p> <p>②島津製作所で開発された高分子ミセル化 ICG (ICG ラクトソーム) は、血管透過性・滞留性亢進効果から癌部に集積する Drug Delivery System (DDS) ことが可能であり、近赤外線を用いた光線力学療法 (Photodynamic Therapy; PDT) を行うことにより抗腫瘍効果を得られる。</p> <p>ICG ラクトソームのヒト肝細胞癌のマウスモデルへの腫瘍集積性を確認し、ヒト肝細胞癌のマウスモデル実験において、抗腫瘍効果を示し、温熱効果による腫瘍細胞のアポトーシスを確認した<1></p> <p>[1]Tsuda T, Kaibori M, Hishikawa H, et al. Near-infrared fluorescence imaging and photodynamic therapy with indocyanine green lactosome has antineoplastic effects for hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2017; 31; 12(8): e0183527. doi:</p> <p>またヒト胆嚢癌のマウスモデルに対し、ICG ラクトソームの腫瘍集積性を確認。ICG ラクトソームが PDT 後再集積することを発見し、1 回投与で 2 回照射が可能であることを発見した。</p> <p>ヒト胆嚢癌のマウスモデル実験において、コントロール群および 1 回照射、2 回照射の抗腫瘍効果を検討し、2 回照射>1 回照射<コントロールで抗腫瘍効果を確認することができた。</p>			