

日時：9月5日（金）16:50-17:30

会場：G会場（会議場3階 33会議室）

座長：工藤 保誠（徳大 院医歯薬 口腔生命）

一般演題（口演）腫瘍1（01-PM-G1～4）

01-PM-G1 「抗体小分子を用いた近赤外光免疫療法を応用した、唾液腺癌に対するTheranosticsの試み」

山口 晴香¹、森田 貴雄¹

(¹日歯大新潟 生化学)

近年、近赤外光免疫療法（NIR-PIT）が新たな癌治療法として注目されている。NIR-PITとは、癌細胞の表面にある受容体を標的とするモノクローナル抗体（mAb）に光感受性物質であるIR700を結合させた複合体を用いる光線療法である。複合体が癌細胞表面にある受容体に結合した際に近赤外光を照射すると、IR700の光化学反応により複合体の凝集が起こり、特異的に癌細胞の細胞膜を破壊することができる。私達はこれまで、従来用いられるmAbの代わりに抗体小分子であるAffibodyを用いることで、より迅速で副作用の少ないNIR-PITの実現可能性を報告してきた。本研究では、ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）発現の顎下腺癌に対してAffibodyを用いたNIR-PITを行い、治療（Therapy）

と診断（Diagnosis）の融合であるTheranosticsに応用することを目指した。

ヒト顎下腺癌細胞株（A253）を免疫不全マウスの顎下腺に注射し、顎下腺癌のマウスモデルを作製した。EGFR Affibody-IR700複合体を尾静脈より注射し、リアルタイムイメージング下で顎下腺癌を摘出した。その後NIR-PITを行い、癌細胞を根治させる可能性を検討した。EGFR Affibody-IR700複合体は注射から数秒で顎下腺癌に集積し、画像診断を可能にした。NIR-PITでは正常組織に影響を与えずに、癌細胞特異的に治療することができた。Affibodyを用いた NIR-PITは従来のNIR-PITより効率的な治療を行い、唾液腺の機能を可及的に維持できる可能性がある。

01-PM-G2 「ICG 併用光線力学療法（ICG-PDT）がTGF-β1誘導性EMTに与える影響」

胡 迪嘉¹、沖永 敏則¹、谷本 啓彰¹、岩田 有弘¹、山本 一世¹

(¹大歯大 歯科保存)

近年、慢性炎症や微小環境の変化が腫瘍発生に関与するという視点も注目されている。Transforming Growth Factor (TGF) -β1は、炎症と腫瘍発生の両方に関与する重要な因子であり、特にTGF-β1は上皮間葉転換（EMT）を誘導することで、細胞の転移を促進することが知られている。光線力学療法（PDT）は特定波長の光と光感受性物質を組み合わせることで細胞内で活性酸素種（ROS）を生成し、細胞の活動や機能を調節する治療法であり、歯科領域でも注目されている。PDTは、歯周病の予防や慢性炎症に由来する異形成病変の進行抑制への応用が期待されている。本研究では、光感受性物質として近赤外光（約850 nm）を吸収しROSを生成するインドシアニンググリーン（ICG）を使用したICG

併用PDT（ICG-PDT）を用いて、TGF-β1誘導性EMTおよび関連経路への影響を検討した。

口腔領域モデルとしてヒト舌扁平上皮癌由来SAS細胞を使用し、TGF-β1とPDTによる処理を行った。顕微鏡観察とスクラッチアッセイにより、TGF-β1は細胞形態の変化と遊走能の増加を引き起こし、EMTを促進することがわかった。ウェスタンブロッティングと定量PCRにより、上皮性マーカーであるE-カドヘリンの減少と間葉性マーカーであるN-カドヘリンの増加が確認された。一方、ICG-PDT処理後にはN-カドヘリンの発現と細胞遊走能の低下が認められた。

以上の結果から、殺菌効果だけでなく、保存治療の補助療法としてのPDTの新たな意義を示している

01-PM-G3 「アモキシシリンはミトコンドリアを介してシスプラチンの抗癌効果を高める」

高見 芳野¹、佐藤 友昭¹、富田 和男¹、五十嵐 健人¹
(¹ 鹿大 院医歯 薬理)

アモキシシリン(AMPC)は細菌の細胞壁に作用する抗菌薬であるため真核生物に影響はないと考えられてきた。ところが近年、真核生物の細胞膜及びミトコンドリア膜に存在するペプチドトランスポーター(PEPT1/2)がAMPCを取り込むことが報告された。このことから、AMPCが真核細胞の機能に影響を与えることが示唆されるが、これまでにAMPCのヒト細胞への影響を調べた報告はほとんどなかった。そこで、AMPCのヒト細胞への影響を調べるため、培養細胞にAMPC処理を行いその影響を解析した。その結果、癌細胞ではミトコンドリア由来活性酸素(mtROS)の産生が上昇し、ミトコンドリア膜電位とミトコンドリア内Fe²⁺量が低下するが、正常細胞には影響がない事が分かった。次に、

mtROS増大により抗癌作用を示すシスプラチンを用いてAMPCがシスプラチンの増感作用を示すかを検討したところ、シスプラチン単独処理に比べて、AMPC事前処理により癌細胞の細胞生存率が有意に低下した。この増感効果は、鉄キレート薬であるフェナントロリンによって阻害されたため、フェロトシスによる細胞死がこの効果に関与することが示唆された。さらに、ドセタキセルではAMPCによる増感効果は見られなかった。PEPT1/2の発現量を調べたところ、その発現は正常細胞に比べ癌細胞で亢進していた。癌細胞ではAMPCがより多く取り込まれることによりミトコンドリア機能障害が生じ、抗癌剤の効果が増強されることが示された。

01-PM-G4 「神経ペプチド受容体 VIPR2 による受容体型チロシンキナーゼ PDGFRβの制御」

浅野 智志¹、吾郷 由希夫¹
(¹ 広大 院医系科学 細胞分子薬理)

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)と受容体型チロシンキナーゼ(RTK)は異なるクラスの細胞膜受容体であるが、これらは相互作用しヘテロマーを形成するものも存在し、リガンドとの相互作用やシグナル伝達、トラフィッキング等において、個々の受容体とは異なる動態や機能を示す可能性がある。血管作動性腸管ペプチド(VIP)受容体2 (VIPR2)は、クラスBのGPCRであり、我々は最近、VIP-VIPR2シグナルが乳がん細胞の増悪化に関与していることを明らかにした(Asano *et al.*, *Front Oncol* 2022; *Peptides* 2023; *J Pharmacol Sci* 2024; *Br J Pharmacol* 2025)。本研究において、我々はVIPR2結合タンパク質の解析によって、VIPR2がクラスIIIのRTKである血小板由来増殖因子受容体PDGFRβ

と相互作用することを発見した。いくつかのVIPR2切断変異体を作製し、結合assayを行ったところ、VIPR2の膜貫通領域3-4 (TM3-4) がPDGFRβと結合することを見いだした。このTM3-4領域を安定発現させた乳がん細胞では、PDGF-BB誘導性の細胞遊走が抑制されていた。TM3-4の発現は、検討した数種のRTKのなかではPDGFRβの発現量のみを減少させており、リソソームの分解系を阻害するとTM3-4によるPDGFRβの減少が部分的に回復した。以上の結果は、VIPR2がPDGFRβと結合することでPDGFRβを分解から保護していること、またPDGFによる乳がん細胞遊走にVIPR2/PDGFRβヘテロマーが関与する可能性を示している。