

（研究成果の公表）

「自己血小板を使った肝がん治療」

血小板でがん細胞を騙し討ち

このたび、本学 病理学講座 腫瘍病理分野 田中宏樹 助教等の研究論文が UICC（Union for International Cancer Control: 国際対がん連合）の機関誌「International Journal of Cancer」に掲載されることが決定しました。

本研究は、「血小板が肝がん組織内で活性化し、発がんを促進する」という性質を利用し、治療薬を血小板に内包させて運ばせ、がん細胞に効率的に作用させるという治療法を考案し、動物モデルでその効果を実証した研究内容です。これまで、薬剤での治療が困難とされていた肝がんに対する新たな治療法を提案するものです。

研究の詳細は 2 ページ目以降をご覧ください。

※UICC は 1933 年にがん対策組織、専門家、ボランティア団体（現在、世界の 155 カ国から 800 団体）の連携による地球規模の共同体として、がん制圧を目指して活動するためにスイス、ジュネーブに本部をおいて設置されました。「International Journal of Cancer」は 1966 年よりこの機関誌として発行されている伝統的ながん研究の専門誌です。

なお、この研究は科学研究費助成事業「KAKENHI」、一般財団法人北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金、橋渡し研究事業 A シーズの支援により行われました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

【研究に関するお問合せ】

旭川医科大学 病理学講座 腫瘍病理分野
助教 田中 宏樹（たなか ひろき）

TEL：0166-68-2371

【本プレスリリースに関するお問合せ】

旭川医科大学総務課広報基金係

TEL：0166-68-2118

論文タイトル

Treatment of hepatocellular carcinoma with autologous platelets encapsulating sorafenib or lenvatinib: a novel therapy exploiting tumor-platelet interactions

ソラフェニブ、レンバチニブを封入した自己血小板による肝がんの治療 –腫瘍と血小板の相互作用を利用した新たな治療戦略–

著者

田中宏樹、堀岡希衣、長谷部拓夢、澤田康司、中嶋駿介、小西弘晃、磯崎翔太郎、後藤正憲、藤井裕美子、上小倉佑機、小川勝洋、西川祐司
Int J Cancer. 2021 Dec 22. DOI: 10.1002/IJC.33915

研究成果の背景とポイント

ヒトの全身をめぐる血液の中には、酸素を運ぶ「赤血球」、病原体と戦う「白血球」、そして、ケガなどにより血管が壊れたところに集まり、過剰な出血を防ぐ「血小板」が存在します。本研究はこの血小板とがんに関する内容です。

血小板は、出血を防ぐ機能の他にも傷口を修復するための細胞増殖因子を周りに放出して、ケガの治癒を早める役割も担っています。実は、体の中にできたがんはこの血小板の作用を悪用し、がんの近くに形成された血管内で血小板を活性化させ、放出された細胞増殖因子を利用して成長することが明らかとなっています（図：上段）。

我々は、この「がんが血小板を利用して成長する」という性質を逆手に取り、「血小板の中にがんの治療薬が含まれていれば、がんが騙されてその血小板を活性化させ、そこから放出された治療薬の作用を受けることになり、結果的に治療につながるのではないか？」と考えました。

そこで、我々はこの仮説を、ラットの肝がんモデルにおいて検証することにしました。肝がんの治療では、薬物により治療を行うと、肝臓本来の解毒作用が働くため、肝がん細胞に薬剤を十分に作用させることができません。従って、肝がんは薬剤による治療が難しいがんとして位置づけられています。

あらかじめ、発がん物質を用いて肝がんを誘導したラットから採血を行い、そこから血小板が活性化しないように気をつけて分離し、その血小板に薬剤を取り込ませました。その薬剤とは「ソラフェニブ」や「レンバチニブ」という肝がんの治療薬として近年、用いられるようになった薬です。このように準備した血小板を元の個体に注射する作業を週2回、10週間繰り返しました。比較対照のため、薬剤を取り込ませていない血小板や、それぞれの薬剤をそのまま注射する実験も行いました。

治療が終わったときにラットの肝がんから作った標本を顕微鏡で観察すると、「ソラフェニブ」や「レンバチニブ」を取り込ませた血小板で治療を行ったラットでは、その他の処置を行ったラットと比較して、明らかにがんの組織が強く破壊されており、薬剤による効果的な治療ができたことが証明できました（図：下段）。また、これらの血小板は肝がん組織以外のところで悪影響を引き起こすこともありませんでした。

つまり、「我々は、肝がんと血小板をめぐる“騙し合い”に勝ち、肝がんを討ち取った」と言えます。さらに我々は、これらの薬をヒトの血小板にも取り込ませることに成功しました。

今後の展望

この結果を臨床に置き換えて考えると、肝がん患者から採血、血小板分離を行い、薬剤を取り込ませて、患者に投与すると、効果的な治療ができるということになります。がん細胞に薬剤を作用させる効率が良いので、副作用を最小限に抑えるように、かなり少量の薬剤でも、患者自身の血小板に取り込ませて投与することで治療効果が得られると期待できます。

これまでに、がんの薬物治療においては薬剤を直接投与するだけではなく、人工的に作られたウイルスなど、何らかの「運び屋」に薬を詰め込んで投与するという手法も研究されてきました。がん組織以外への悪影響をできるだけ避けて、より効率的に薬剤をがん作用させるためです。しかしこれらの「運び屋」は、人工物であるため、投与した個体において拒絶反応が起きる事が問題となっていました。一方、我々が今回用いたのは、肝がんを発症した個体自身の血小板です。つまり、拒絶反応の心配がありません。がん薬物療法の最適な「運び屋」は、実は、我々の体の中に存在していたのです。

我々は、今後、この患者自身の血小板を薬の「運び屋」として利用する方法を臨床応用するために、「ソラフェニブ」や「レンバチニブ」以外の薬剤も血小板に取り込ませることが可能なのか？この方法が肝がん以外のがんにおいても有効なのか？ということを検討しつつ、自己血小板を薬の「運び屋」として利用する治療を安全に実施するための医療機器の開発も目指したいと考えています。

用語解説

ソラフェニブ：ネクサバルという商品名の薬剤で、肝がんの治療薬として用いられる。

レンバチニブ：レンビマという商品名の薬剤で、肝がん、甲状腺がんの治療薬として用いられる。どちらの薬も分子標的治療薬と呼ばれる薬で、従来の抗がん剤と比較すると副作用が少ないとされていますが、これらの薬を用いても副作用が起こることが報告されており、治療を中断せざるを得ない患者もいます。

図解

図：上段 肝がん細胞からは血小板を活性化させる因子が放出されます。全身の血管内をめぐる血小板は肝がんの近くの血管に到達すると、その因子に反応して、血管内に接着します。血小板からは細胞増殖因子が放出され、肝がんはそれを利用して成長します。例えるなら、肝がん細胞が「傷口」であるかのように巧妙に振る舞い、血小板から細胞増殖因子を搾取して成長するということです。

図：下段 分離した血小板に治療薬を取り込ませてから体内に戻すと、血小板は肝がん細胞の近くの血管で薬剤を放出し、がん組織を破壊します。まさに血小板を利用した騙し討ちです。

