

受領No. 1685

腫瘍横断的治療戦略を志向した PSMA の腫瘍血管標的化と分子基盤の探究

代表研究者 渡辺 隆太（愛媛大学医学部附属病院 泌尿器科 特任講師）
共同研究者 坂上 倫久（愛媛大学医学部附属病院 心臓血管呼吸器外科 講師）
武智 研志（松山大学 薬学部 准教授）
三浦 徳宣（愛媛大学医学部附属病院 泌尿器科 准教授）



Exploring the Molecular Basis of PSMA-Targeted Tumor Vasculature for a Tumor-Agnostic Therapeutic Strategy

Representative Ryuta Watanabe (Senior Assistant Professor, Department of Urology, Ehime University Hospital)
Collaborator Tomohisa Sakaue (Lecturer, Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Ehime University Hospital)
Kenshi Takechi (Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University)
Noriyoshi Miura (Associate Professor, Department of Urology, Ehime University Hospital)

研究概要

前立腺特異膜抗原（PSMA）は、前立腺癌の診断（PSMA-PET）および放射線リガンド療法などに用いられる代表的な分子である。従来、PSMA は前立腺に特異的な分子と考えられてきたが、近年の研究により、腎癌や乳癌、膵癌、神経膠腫など多くの固形癌において、腫瘍周囲の血管内皮細胞にも PSMA の発現が誘導されることが明らかになってきた。申請者はこれまでに、腎癌および前立腺癌の臨床検体を用いた空間的遺伝子発現解析や免疫染色を通じて、PSMA 陽性腫瘍血管の形成が再発や浸潤と強く関連し、予後不良因子となることを報告してきた。

本研究では、これらの知見を発展させ、PSMA ががん種を超えて腫瘍血管に共通して誘導される分子であるという新たな概念に基づき、PSMA の腫瘍横断的発現様式、その分子誘導機構、ならびに血管機能への影響を網羅的に解明することを目的とする。具体的には、複数の固形癌検体を対象に PSMA および血管マーカーの二重免疫染色を行い、腫瘍血管における PSMA 発現の分布と臨床病理学的意義を統計学的に検証する。さらに、腫瘍細胞由来の分泌因子やマイクロベジクルによる PSMA 発現誘導機構を、細胞実験および質量分析を用いて分子レベルで解析し、PSMA 陽性化した血管内皮細胞の機能的特性を明らかにする。

加えて、PSMA 阻害剤や抗 PSMA 抗体、抗体薬物複合体（ADC）を用いた前臨床評価を通じて、PSMA を標的とした新たな抗血管治療戦略の有効性と応用可能性を検証する。本研究は、がん種に依存しない共通分子を標的とする次世代型抗がん治療の創出につながるものであり、腫瘍微小環境に着目した革新的治療戦略として、基礎研究から臨床応用への橋渡しを志向する点で大きな意義を有する。