

Title	固形癌の癌性髄膜炎に対する幹細胞治療の有効性の検討
Sub Title	Stem cell therapies for leptomeningeal dissemination of solid cancers
Author	北村, 洋平(Kitamura, Yohei)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2025
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	乳癌、肺癌、悪性黒色腫は、いずれも高頻度で脳転移を生じる悪性腫瘍である。これらの腫瘍では、原発巣の治療が奏功し、病勢が一旦沈静化した後も、数年を経て脳転移が新たに出現する例が少なくない。近年の研究により、癌細胞が比較的早期に脳内へと移行し、長期間にわたり休眠状態で潜伏し続けることが明らかとなってきた。そこで本研究では、治療用間葉系幹細胞を用い、脳内に潜伏している段階の癌細胞を標的とした治療、すなわち転移性病変の発症を予防する新たな治療法の構築を目指した。まず私たちは乳癌細胞株を用いて臨床病態を模倣した脳転移マウスモデルの構築を試みた。癌細胞を頸動脈から注射する方法、大後頭孔から注射する方法などを用いて、実際の患者の病態生理を再現したマウスモデルを安定的につくる技術を確立した。さらに、これらのマウスモデルを使用して、治療用間葉系幹細胞が腫瘍病変部へと選択的に遊走し、集束することを確認した。現在、このマウスモデルを用いて治療効果の検証を進めている。また、同様のアプローチにより、肺癌および悪性黒色腫を対象とした転移性脳腫瘍モデルにおいても、間葉系幹細胞を用いた治療効果を評価している。さらに、髄膜播種は脳転移の一型であり、脳の表面に癌細胞が播種・増殖する極めて治療困難な病態であるが、本研究では間葉系幹細胞を用いた新規治療法の可能性についても検討を行っている。従来の手術・放射線・化学療法では限界のある転移性脳腫瘍に対し、幹細胞を用いた革新的治療の確立を目指して研究を継続している。 Breast cancer, lung cancer and malignant melanoma are malignant tumors that frequently develop brain metastases. In these tumors, even after the primary tumor has been successfully treated and the disease has temporarily subsided, brain metastases often develop anew after several years. Recent research has revealed that cancer cells migrate to the brain relatively early on and continue to lie dormant for long periods of time. In this study, we aimed to develop a new therapeutic approach that targets cancer cells in the latent stage in the brain using therapeutic mesenchymal stem cells, and thus prevents the development of metastatic lesions. First, we attempted to establish a mouse model of brain metastasis that mimics clinical pathology using a breast cancer cell line. We established a technique for stably creating mouse models that mimic the pathophysiology of actual patients, using methods such as injecting cancer cells into the carotid artery or the foramen magnum. Furthermore, using these mouse models, we confirmed that therapeutic mesenchymal stem cells migrate selectively to and concentrate in tumor lesions. We are currently using this mouse model to verify the therapeutic effects. Using the same approach, we are also evaluating the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in metastatic brain tumor models for lung cancer and malignant melanoma. In addition, meningeal dissemination is a type of brain metastasis in which cancer cells spread and multiply on the surface of the brain, making it an extremely difficult condition to treat. In this study, we are also investigating the possibility of a new treatment using mesenchymal stem cells. We are continuing our research with the aim of establishing innovative stem cell-based treatments for metastatic brain tumors, which have limitations with conventional surgery, radiation and chemotherapy.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2024000001-20240270

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2024年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	300千円 （A）
	氏名	北村 洋平	氏名（英語）	Yohei Kitamura		
研究課題（日本語）						
固形癌の癌性髄膜炎に対する幹細胞治療の有効性の検討						
研究課題（英訳）						
Stem cell therapies for leptomeningeal dissemination of solid cancers						
1. 研究成果実績の概要						
乳癌、肺癌、悪性黒色腫は、いずれも高頻度で脳転移を生じる悪性腫瘍である。これらの腫瘍では、原発巣の治療が奏功し、病勢が一旦沈静化した後も、数年を経て脳転移が新たに出現する例が少なくない。近年の研究により、癌細胞が比較的早期に脳内へと移行し、長期間にわたり休眠状態で潜伏し続けることが明らかとなってきた。そこで本研究では、治療用間葉系幹細胞を用い、脳内に潜伏している段階の癌細胞を標的とした治療、すなわち転移性病変の発症を予防する新たな治療法の構築を目指した。まず私たちは乳癌細胞株を用いて臨床病態を模倣した脳転移マウスモデルの構築を試みた。癌細胞を頸動脈から注射する方法、大後頭孔から注射する方法などを用いて、実際の患者の病態生理を再現したマウスモデルを安定的につくる技術を確認した。さらに、これらのマウスモデルを使用して、治療用間葉系幹細胞が腫瘍病変部へと選択的に遊走し、集束することを確認した。現在、このマウスモデルを用いて治療効果の検証を進めている。また、同様のアプローチにより、肺癌および悪性黒色腫を対象とした転移性脳腫瘍モデルにおいても、間葉系幹細胞を用いた治療効果を評価している。さらに、髄膜播種は脳転移の一型であり、脳の表面に癌細胞が播種・増殖する極めて治療困難な病態であるが、本研究では間葉系幹細胞を用いた新規治療法の可能性についても検討を行っている。従来手術・放射線・化学療法では限界のある転移性脳腫瘍に対し、幹細胞を用いた革新的治療の確立を目指して研究を継続している。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Breast cancer, lung cancer and malignant melanoma are malignant tumors that frequently develop brain metastases. In these tumors, even after the primary tumor has been successfully treated and the disease has temporarily subsided, brain metastases often develop anew after several years. Recent research has revealed that cancer cells migrate to the brain relatively early on and continue to lie dormant for long periods of time. In this study, we aimed to develop a new therapeutic approach that targets cancer cells in the latent stage in the brain using therapeutic mesenchymal stem cells, and thus prevents the development of metastatic lesions. First, we attempted to establish a mouse model of brain metastasis that mimics clinical pathology using a breast cancer cell line. We established a technique for stably creating mouse models that mimic the pathophysiology of actual patients, using methods such as injecting cancer cells into the carotid artery or the foramen magnum. Furthermore, using these mouse models, we confirmed that therapeutic mesenchymal stem cells migrate selectively to and concentrate in tumor lesions. We are currently using this mouse model to verify the therapeutic effects. Using the same approach, we are also evaluating the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in metastatic brain tumor models for lung cancer and malignant melanoma. In addition, meningeal dissemination is a type of brain metastasis in which cancer cells spread and multiply on the surface of the brain, making it an extremely difficult condition to treat. In this study, we are also investigating the possibility of a new treatment using mesenchymal stem cells. We are continuing our research with the aim of establishing innovative stem cell-based treatments for metastatic brain tumors, which have limitations with conventional surgery, radiation and chemotherapy.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Yohei Kitamura, Nobuhiko Kanaya, Susana Moleirinho, Ryota Tamura, Ryo Ueda, Hikaru Sasaki, Msahiro Toda, Khalid Shah	Intrathecal stem cell therapy for leptomeningeal dissemination of solid cancers.	The 29th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology (SNO), Houston, USA	2024/11/22			
Sasaki H, Kitamura Y, Toda M, Hirose Y, Yoshida K	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted-prognostic factors, standard of care and chemotherapy, and future perspectives with neoadjuvant strategy.	Brain Tumor Pathol	2024; 41: 43-9			