

総説（教授就任記念講演）

消化器疾患に対する新たな治療開発の試み — 消化器癌と肝硬変に対する治療を中心に —

佐藤 康史

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域消化器・総合内科学

（平成30年11月13日受付）（平成30年11月19日受理）

はじめに

近年の医療技術の進歩や新薬の開発により、多くの消化器疾患において病状のコントロールが可能となりつつある。しかしながら、胃癌、大腸癌などの消化器癌は未だ本邦における癌死亡の半数を占めており、新たな診断、治療法の開発が望まれている。またC型肝炎は完治が望めるようになったものの、その最終的段階である肝硬変は肝不全や肝癌の発症に至ることから依然として克服すべき大きな課題である。私たちはこれまで、さまざまな消化器疾患に対して、臨床（患者）のニーズに基づく研究をシーズとして最終的に臨床への展開を図るべく研究を行ってきた。そこで、これまでの取り組みの中から進行胃癌ならびに肝硬変に対する治療開発と臨床試験を紹介し、今後の展望を述べる。

1. 手術不能進行消化器癌に対する新たな化学療法レジムの開発と conversion therapy への展開

進行消化器癌に対する基本的な治療戦略は、いわゆる palliative chemotherapy を適切な支持療法のもとに行い、エンドポイントたる生存期間の延長を目指すものであった。しかし、近年の癌薬物療法の進歩は著しく、その“切れ味”が向上することにより、しばしば切除不能転移巣を有する症例においても切除が可能となる症例を経験するようになった。このような症例に対して、外科的手術介入へと治療方針を転換する (convert) ことを conversion therapy と呼び、現在、切除不能進行消化器癌の治療において予後の向上につながることを期待され治療目標の一つとされている (図1)。

われわれは胃癌、食道癌、大腸癌、膵癌等に対する conversion therapy を実現するため、高い抗腫瘍効果を発揮する化学療法レジムを開発してきた¹⁻¹⁷⁾。なかでも、胃癌は依然として本邦の死因の第3位であり、一般にそ

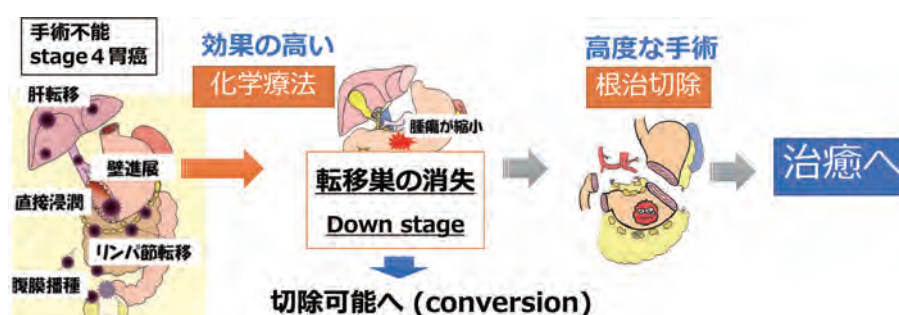


図1 進行消化器癌 (stage 4) の治療をめざした conversion therapy
Conversion therapy とは、例えば遠隔転移で手術不能胃癌を、転移巣を消失させるような効果の高い化学療法を導入することで切除可能な状態に変換させる治療。4期の癌においても、従来のように延命を目的とした治療ではなく治療を目指す治療戦略として期待される。

の生物学的悪性度の高さから進行症例での根治治療は困難であり5年生存率は10%に満たない現状から, conversion therapy による予後の向上が期待されている。

1) 切除不能進行胃癌に対する DCS 療法の開発

Conversion therapy を達成するために求められる化学療法レジメの要件として, 短期間で高い奏効率と組織学的効果が得られ副作用による手術への影響が少ないことが挙げられる。これまでに, われわれは切除不能進行胃癌に対して機序の異なる有効3剤の相乗効果により高い奏効率を期待し Docetaxel, CDDP, S-1併用療法 (DCS療法)^{4,5)}ならびに docetaxel を減量した modified DCS療法⁶⁾を開発し, 腹膜播種症例¹⁵⁾, 術前化学療法への適応⁷⁾についても検討を行い良好な成績を報告してきた(図2)。これらの DCS 療法臨床試験に登録された100例を対象に

conversion 症例についてレトロスペクティブに検討した¹⁶⁾。その結果, 全体の奏効率は81.4%であり, 手術施行症例は33例 (33%) で得られ R0切除は84.8%に達成された。病理学的奏効率は79%と極めて高く組織学的にも高い効果が得られていることが確認された。全切除例の MST48ヵ月と非切除例の16ヵ月と比し良好な予後が得られ, 10年以上の無再発生存症例も10%に認めた (図3)。

一方で, さらなる奏効率の向上を目論み HER2陽性症例に対してDCSにTrastuzumabを併用するDCS+Trastuzumab併用療法の検討を行った¹⁷⁾ (図1)。その結果, 16例中10例においてリンパ節, 腹膜播種, 肝臓転移などの非治癒因子が消失し, 2例の多発肝転移症例を含む9例で治癒切除が可能となった (56.3%)。これらの組織学的な腫瘍縮小効果は89%であった。図4に con-

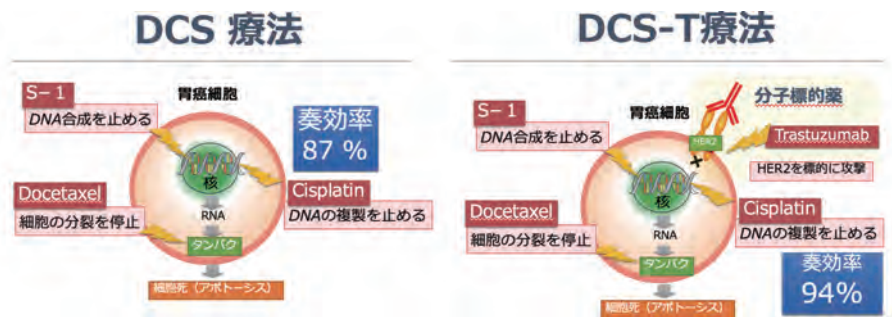


図2 切除不能進行胃癌に対する DCS 療法と DCS-T 療法の開発
高い効果を発揮しうるレジメを開発するために作用機序の異なる3剤(Docetaxel/Cisplatin/S-1)を用いたDCS療法を開発し, 高い相乗効果(87%)が得られた。さらにHER2陽性胃癌に対してはTrastuzumabを加えたDCS-T療法を開発し94%の奏効率が得られている。

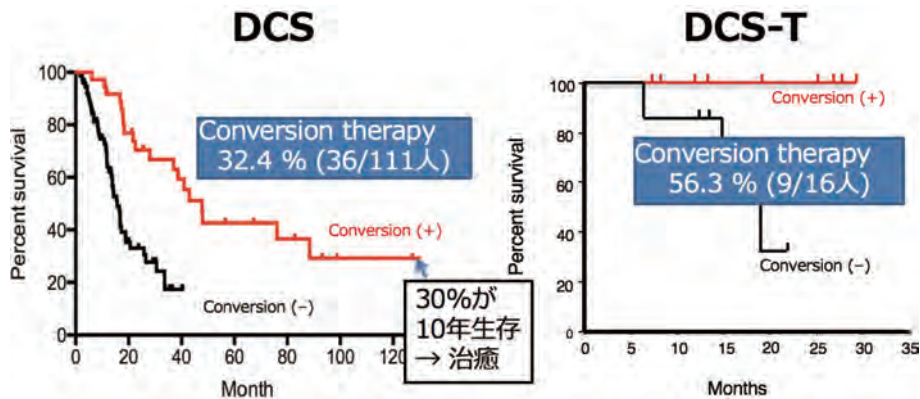


図3 Conversion therapy (+/-)による切除不能進行胃癌に対する DCS 療法と DCS-T 療法の生存曲線 Conversion therapy が可能になった症例の予後は良好で治癒例も認められた。

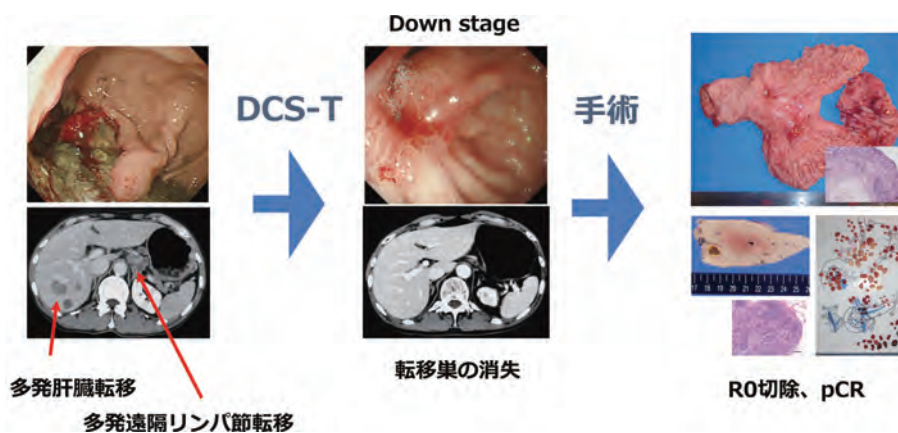


図4 胃癌 Conversion therapy による治癒例
 60歳代、男性、ステージ4 胃癌（多発肝臓転移、リンパ節転移）、HER2（IHC 3+）に対してDCS-T（6コース）後、転移巣の消失を認め、切除可能と判断した。残存を否定できなかった肝臓の一部も切除、遠隔リンパ節転移の郭清を行ったが病理学的には癌の遺残は認めなかった。6年間無再発生存中。

version therapy の一例を示す。以上から、DCS レジメは現時点で conversion therapy に対して最も適したレジメの一つであると考えている。

一方、CDDP の代わりに oxaliplatin を使用することで腎臓への負荷を軽減し、hydration が不要で、外来で実施できる利点を有する Docetaxel, oxaliplatin, S-1 (DOS) 療法も期待され、われわれが行った第1相試験⁸⁾でも良好な conversion 率が得られたことから現在、本学にて第2相試験を進めている。

2) 切除不能進行胃癌に対する conversion therapy の位置付け

Stage IV 症例に対する治療は、画一的な治療戦略では限界があり選択肢の中に conversion therapy を加えることは無視できない。消化器（腫瘍）内科医は、長期生存を得る為の大きなチャンスである conversion therapy の機会を見過ごすことなく一方で、再発のリスクや術後合併症の可能性、過剰な治療の導入などにより患者にデメリットを与えることがないように留意し、より質の高い集学的治療を提供できるように務めるべきと考える。一方、conversion therapy に対する前向きのエビデンスの確立とともに、さらなる治療効果を求めるには、新たな機序の解明にもとづいた標的治療や免疫療法を組み込んだレジメの開発、遺伝子診断や治療効果を予測するバイオマーカー技術の開発が急務である。

2. 胃癌化学療法に対する効果予測因子と Liquid biopsy を用いた胃癌の早期診断法の開発

そこで、われわれは、胃癌化学療法を成功に導くために、抗癌剤の治療効果(耐性化)の予測できるバイオマーカー (predictive marker) の開発を DCS 臨床試験で得た患者サンプルを用いて行ってきた。更に、胃癌に対する新たな分子標的の開発を行ってきた。これらを発展させ、liquid biopsy により末梢血で簡便に癌をモニタリングする方法の開発に取り組んでいる。

1) DCS 療法の治療予測因子としてのヌクレオチド切断修復 (NER)

胃癌 key drug の一つである CDDP は、DNA 鎖内に CDDP-DNA 化合物を形成することにより細胞を障害する。この過程は、ヌクレオチド切断修復 (NER) 経路により修復されることから、白金製剤の感受性予測因子として、ERCCI などの DNA 損傷修復関連遺伝子が注目されている。そこで、われわれは、切除可能胃癌に対し DCS 術前化学療法の第2相試験に登録した症例に対し、主要な NER の発現と治療効果の関連性につき検討したところ Damaged-DNA binding protein complex subunit 2 (DDB2) と ERCCI を見出した⁷⁾。DDB2は NER の際、初期の障害認識因子 (センサー蛋白質) として機能することが知られており、DDB2の機能の喪失により、癌細胞の DNA 障害に対する感受性が増加する。そこで、

ERCC1とDDB2の発現とDCS療法の臨床的効果の関連を検討するため、治療前の腫瘍組織におけるこれらの発現を免疫染色にて確認し、DCS療法による抗腫瘍効果（病理学的奏効）との相関関係を解析した。その結果、DCS療法の抗癌剤耐性予測におけるERCC1とDDB2発現の正診率はそれぞれ72.9%と78.3%と有望であり、両者を組み合わせた場合の、抗癌剤耐性予測における正診率は82.5%と高く、術前DCS療法の治療抵抗性のマーカーとしての有用性が示唆された。胃癌組織におけるDDB2およびERCC1発現はDCS療法に対する治療反応性（耐性）を予測するbiomarkerとなる可能性や、新たな分子標的となる可能性が示唆された。

2) 進行胃癌におけるBH3 profilingを用いたprecision medicineの基礎的検討

抗癌剤によるアポトーシスには、BHドメインをもつアポトーシス関連蛋白がカスケードになり複雑に関与する。BH3 profilingは、アポトーシスがどのBH3ペプチドに依存しているかを定量的に評価する手法である。本法をDCS治療の効果予測に応用する目的で、まず胃癌細胞株を用いた検討により、DocetaxelによるアポトースはBIM profiling及びBAK蛋白発現に相関していることを明らかにした。そこで、DCS化学療法を受けた症例の中でconversion therapyにより手術を施行できた症例とできなかった症例の治療前の生検組織を用いてBAK蛋白発現が抗腫瘍効果（conversion therapy）を予測可能であることを示し、DCS治療の予後因子となることを明らかにした¹⁸⁾。

3) 新たな胃癌治療ターゲット分子の開発

癌細胞において糖鎖の合成異常が生じることが知られている。なかでも、STn抗原(Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O-Ser/Thr)は、単純ムチン型糖鎖抗原であり、serineもしくはthreonineとGalNAcが結合した糖鎖の前駆体構造であるTn抗原にST6GalNAc Iがシアル酸を付加することにより生成される。STnは正常細胞には発現せず胃癌、大腸癌、膵癌などさまざまな癌腫で強く発現し、癌の浸潤や転移の進行により陽性率が高まると報告され予後因子としても有用とされている(図5A)。

われわれはST6GalNAc Iに着目し、これを標的とする胃癌の抗転移治療を開発するため、ST6GalNAc Iの発現をsiRNAで抑制し、転移関連遺伝子の網羅的な解析を行うとともに、その増殖能、遊走能、浸潤能を検討し、マウスの胃癌腹膜播種モデルを用いた転移抑制効果を検討した。

まず、ST6GalNAc I高発現株にST6GalNAc I-siRNAを導入し増殖能、遊走能、浸潤能が有意に抑制されることを示した。そこで、マウス腹膜播種モデルを作成後、ST6GalNAc I-siRNAリボソームの腹腔内投与によるマウス生存期間の延長効果を確認し、*in vivo*での治療効果を明らかにした(図5B, C)。

次に、治療効果の機序を検討するため転移関連遺伝子群の発現を網羅的にarrayで検索したところ、IGF-1の関与を見出した。JAK2-STAT経路は、IGF産生系の主要な細胞内伝達経路の一つであり、STAT5bは直接IGF-1 mRNAの発現を調節している。さらに、ST6GalNAc I-siRNAでSTAT5bのリン酸化が低下し、その強制発現

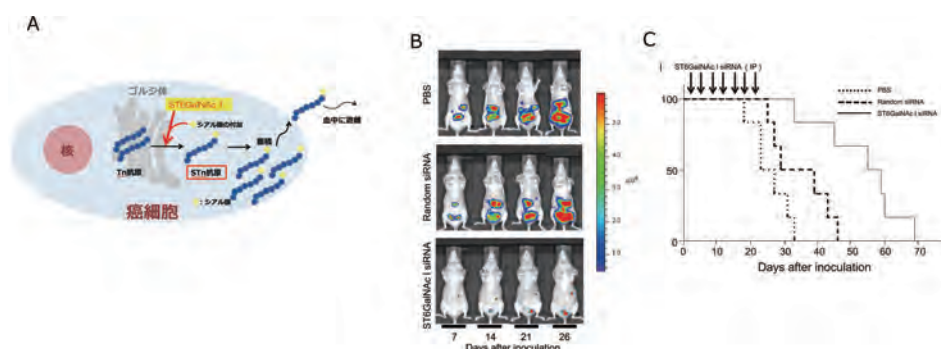


図5 ST6GalNAc Iの抑制による胃癌の抗転移治療

(A) STnは、糖鎖の前駆体構造であるTn抗原にST6GalNAc Iがシアル酸を付加することにより生成され、胃癌の腫瘍マーカーとして汎用され特に腹膜転移など転移の進行により陽性率が高まる。マウス腹膜転移モデルに対するST6GalNAc I-siRNA-liposome腹腔内投与による抗腫瘍効果の検討マウス腹膜転移モデルにおいても、(B)に示すようにST6GalNAc I-siRNA-liposome投与により腹膜転移の抑制と(C)に示すように生存期間の延長が得られた。

系では増強したことから、ST6GalNAc IがSTAT5bシグナル経路を介しIGF-1の発現を制御することが明らかとなった。以上の検討により、ST6GalNAc Iは転移性胃癌に対する有望な治療標的となる可能性が示された¹⁹⁾。さらにSTnは、大腸癌など他の消化器癌においても発現しておりこれらの腫瘍に対しても有効となる可能性が示唆される。

4) Liquid biopsy への展開

個々の消化器癌患者に conversion therapy を含めたさまざまな選択の中から最適な治療を提供するためには、正確な診断だけではなく、治療経過中における効果、耐性をリアルタイムでモニタリングできる方法の開発が望まれている。Liquid biopsy は内視鏡や生検針などを用いて組織採取を行う従来の生検に代わって、血液などの生体試料を用いて腫瘍細胞あるいはそれに由来する蛋白や核酸を高感度かつ迅速、簡便に測定することにより診断や治療効果予測をする技術をさす(図6)。Liquid biopsy では体液を循環している癌細胞由来の核酸(Circulating tumor DNA:ctDNA または Cell free DNA:cfDNA や mRNA, microRNA:miRNA)があるが、癌細胞から血中に放出されるエクソソームに含まれる miRNA は、癌特異性の高さから近年癌のバイオマーカーとして注目されている。われわれは、胃癌、大腸癌、膵臓癌、肝臓癌、消化管神経内分泌腫瘍、食道癌において miRNA や RNA を用いたバイオマーカーの検討を行ってきた。例えば、前述したST6GalNAc I の発現を liquid biopsy により、末梢血から抽出した核酸分画からデジタル PCR 法により検出し ST6GalNAc-ImRNA がバイオマーカーとし

て治療効果を判定できることを明らかにしている。さらに、大腸癌、食道癌、消化管神経内分泌腫瘍、膵臓癌、肝臓癌の予後や治療反応性を検討するためLiquid biopsyの臨床試験を開始している。

3. ビタミン A-リボソーム siRNA HSP47を用いた肝硬変の治療開発

1) 肝線維化のメカニズム

肝線維化の終末像である肝硬変に対する有効な治療法はいまだ確立していない。肝硬変はウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎などの進展による肝線維化の終末像であり、肝不全や門脈圧亢進、肝細胞癌(HCC)などの合併を引き起こし、しばしば予後を左右する要因となる。肝線維化には、類洞周囲腔に存在する肝星細胞(HSC)が大きな役割を果たしている。HSCは、さまざまな慢性肝障害の結果、局所で活性酸素やTGFβなどの線維化促進因子に慢性的に曝された際に過剰なコラーゲンを産生し、これが組織に沈着し肝線維症(肝硬変)を引き起こす。最近、B型、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス剤治療によりウイルスの排除に成功した症例では、年単位で肝線維化と肝機能の改善が得られることが報告され、コラーゲンを分解する酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が活性化されることが明らかになりつつありコラーゲン合成を抑制しMMPを活性化することで肝硬変が治療できる可能性が期待されている。しかしながら、標的特異的に治療しなければ、深刻な副作用を引き起こす可能性があり、いまだ臨床応用にまで至っているもの

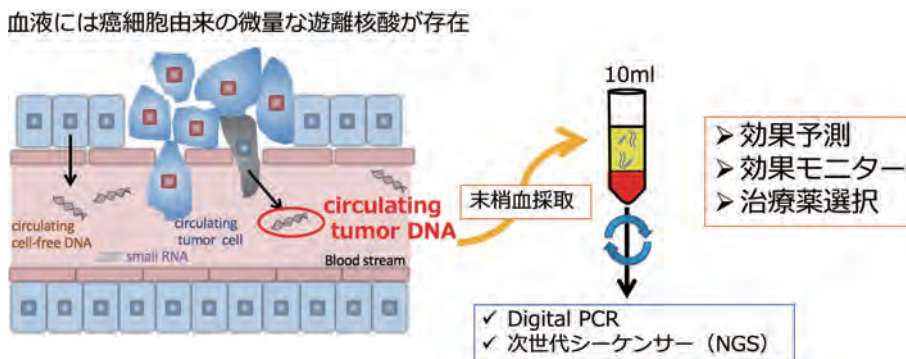


図6 Liquid biopsy による末梢血を用いたバイオマーカーの検出
バイオマーカーを採血のみで何度も高感度リアルタイムにモニタリング可能にすることが期待される。

は皆無であった。

2) HSP47の制御による collagen 産生の抑制

Heat shock protein 47 (HSP47) は、HSC がコラーゲンを分泌する際、その立体構造を正しく保たせるために必要不可欠な分子シャペロンである。HSP47はコラーゲン分子にきわめて特異的であり、ノックアウトマウスの知見から、HSP47が機能しないとコラーゲン線維や基底膜が形成されないことも知られている。従って、HSP47を抑制することができれば、コラーゲンの分泌を阻害することができることになる。当然のことながら、HSC 特異的な抑制が得られなければ副作用が生じる恐れがある。

3) ビタミン A 結合リポソームによる HSC への siRNA の導入

HCS は血中で retinol binding protein (RBP) と結合したビタミン A (VA) を HSC 膜上の RBP receptor (RBPR) を介して特異的に取り込むことで、生体内のほとんどの VA を貯蔵する機能を持つ。そこで、われわれはこの siRNA を *in vivo* で HSC 特異的に導入する手段として、この siRNA HSP47 を VA 結合リポソーム (VA-liposome) に包埋し、HSC に内在する VA 取り込みシステムを利用し特異的に導入することを考案した。すなわち、siRNA HSP47 と VA-liposome という二重の方策により、これまでの報告になかったきわめて高い特異性を持つ肝線維化治療法の確立を試みた²⁰⁾ (図 7 A)。まず、liposome

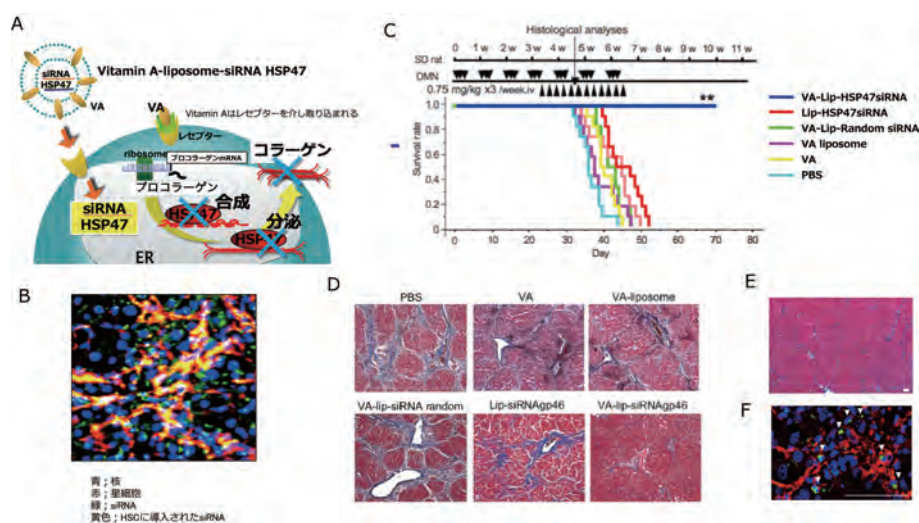


図 7 コラーゲン特異的シャペロン (HSP47) に対する siRNA を送達するビタミン A 結合リポソームによる肝硬変の治療

A) HSC がビタミン A を取り込むには、血中にあるレチノール結合蛋白 (RBP) とビタミン A との複合体に対する受容体 (RBP 受容体) が関与する。従って、siRNA HSP47 を含むリポソームに結合しているビタミン A は血中の RBP をまず結合し、次いで HSC 表面にある RBP 受容体に認識され HSC に取り込まれコラーゲンの合成分泌を抑制する。

B) *in vivo* での活性化 HSC に特異的な siRNA Agp46 の導入。VA-lip-siRNA Agp46-FAM 静注後の肝臓では siRNA Agp46-FAM の蛍光 (緑色) は、主に活性化 HSC を示す α -smooth muscle actin (α -SMA) (赤色) で染色される部分に認められ、これらの融合像では黄色に観察された。この黄色の部分は、周辺の肝実質細胞 (核染色 (DAPI; 青) で染色されている) ではほとんど観察されなかった。

C) DMN ラットの生存曲線。週 3 回の VA-lip-siRNA Agp46 静注治療を受けた肝硬変ラットは全例生存した ($P < 0.0001$)。

D) 肝組織の Azan 染色。VA-lip-siRNA Agp46 で 5 回治療したラットの肝臓はコントロールに比べて明らかに線維化 (青色で染まっている) が改善していた。

E) Day70 の肝臓の Azan 染色。VA-lip-siRNA Agp46 で治療したラットでは、ほぼ正常の肝組織像に回復した。

F) VA-lip-siRNA Agp46 で 5 回治療したラット HSC のアポトーシス像。抗 α -SMA 抗体 (赤色) で染まる HSC の大半が、アポトーシスを示す FITC-TUNEL 染色 (緑、矢頭) 陽性となる核 (青) を有している。スケールは 100 μ m。

の表面にVAを結合させsiRNAを被包化した conjugate (VA-lip-siRNA HSP47) を作製しRBPR 特異的なVA-liposomeのHSCへの取込み, すなわちRBP濃度依存性と抗RBP抗体の存在下での抑制を確認した。

4) VA-lip-siRNA HSP47の全身投与による肝HSCへの選択的導入

そこで, *in vivo*で実際に肝HSCに導入されるかどうかを確認するために, DMN投与によるラット肝硬変モデルに, VA-lip-siRNA HSP47-FAMを隔日で3回静注後, 肝組織を検討したところ, 肝HSCに限局し高い蛍光発現を認めた(図7B)。更に³H-VA-lip-siRNA HSP47を静注したところ, 正常ラットに比べHSCが著増している肝硬変ラットにおいて顕著な肝への取込みが観察され他臓器の放射活性は相対的に極めて低かった。また実際に正常ラットに比べ短い血中半減期を示し, 早期の肝HSCへの取込みが推察された。これらの検討において, VA-liposomeは既存のliposomeの報告と比較して約1/10から1/200の量である0.75mg/kgの投与量で十分な生物学的効果を発揮した。つまりVA結合liposomeシステムは, これまでに報告されたliposomeを用いた*in vivo*投与方法と比較して非常に効率的であり, VA-liposomeの肝以外での非特異的な分布が低いことが説明できる。

5) VA-lip-siRNA HSP47投与は肝硬変ラットモデルの線維化を改善する

ヒトの肝硬変と類似した病理学的特徴を示す進行性, 致死的な肝線維化を引き起こすDMN投与モデルを用いてDMN投与肝硬変ラットに対してsiRNA HSP47治療を行ったところ(図7C), 対照群のラットは, 52日目には肝不全によりすべて死亡したが, 治療群では有意かつ用量依存性の生存期間の延長を認め肝線維化の著明な組織学的改善(図7D)も確認された。特に, 0.75mg/kg投与群では1群12匹のラットが100%生存した(図7C)。なお, INF- α , IL-12やTNFの有意な産生増加は認めず, 免疫反応誘導による結果ではないことを確認している。またoff-target effectの関与も否定された。

これまで, 肝硬変が何らかの治療によりどの程度回復するか, つまり組織に沈着した線維が完全に消失し, 正常の肝組織の像にまで回復しうるのかという点は議論的であった。そこで, DMN投与中止後45日かつVA-lip-siRNA HSP47投与終了後47日目のラットの肝組織を検討したところ, ほぼ正常な肝組織構築への回復が確認さ

れ(図7E), 肝機能もほぼ正常化した。さらに, より臨床的な肝線維化モデルとして持続的な線維化や肝実質細胞への障害が得られる胆管結紮(BDL)肝硬変モデルや四塩化炭素モデルの検討でも同様の抗線維化効果が得られた。このような, 劇的な治療効果は, 当初想定していたような機序, すなわちsiRNA HSP47によるコラーゲン産生の抑制により肝硬変組織中のコラーゲナーゼ活性が増加し, 沈着しているコラーゲンの分解が惹き起こされるという機序だけでは説明できないものであり, 実際には, siRNA HSP47によるHSCのアポトーシスの誘導がその本態であった(図7F)。その機序として, 活性化星細胞の活性化には, 自らの産生するコラーゲンのRGD motifがMT1-MMPにより露出し, integrin α V β 1を介したPI3K/AKT/I κ Bによる生存シグナルが重要であり, HSCのアポトーシスはsiRNA HSP47によりコラーゲン産生が失われる際にアノイキスにより生じることを明らかにした²¹⁾。

6) VA-lip-siRNA HSP47の臨床への展開

肝硬変に対しては国内外での特許を取得後, 企業にて製剤化され米国でのphase試験で安全性と有効性を確認後, 肝硬変治療薬としてFDAでのFast track(優先承認審査制度)指定された。本邦でも臨床試験が開始されており, その成果が期待される。一方, 星細胞は慢性膵炎や肺線維症, 腎硬化症等の線維化においても重要な役割を担っていることから, 有効薬剤のないこれらの病態の根本となる“線維化に対する治療法の開発”を目指し, 膵臓の線維化に対してもVA-lip-siRNA HSP47による基礎実験を行い良好な治療効果を得ている²²⁻²³⁾また, 肺線維症²⁴⁾や造血幹細胞移植後の慢性GVHDによる線維化治療においても有効性が報告され²⁵⁾これらの基礎検討に基づき米国と本邦でも臨床試験が始まっている。本薬剤が多くのお客さんにいち早く臨床展開されることを期待している(図8)。

おわりに

地域消化器・総合内科学講座は, 徳島大学大学院医歯薬学研究部内に平成29年3月に設置され, 幅広い消化器, 内科疾患に対して, 専門性の高い診療を徳島大学との連携により高松市民みんなの病院において実践し地域の医療に貢献すること, ならびに本学において消化器病の病態解明, 治療にかかわる研究開発を推進することを目的



図8 肝硬変症(肝細胞がん予防)治療薬の臨床展開

としている。このような研究・診療の経験を生かし、臨床研究を含む先進医療を進めながら地域住民に還元し地域医療に貢献していきたいと考えている。

文 献

- 1) Sato, Y., Takayama, T., Sagawa, T., Okamoto, T., *et al.*: A phase I/II study of nedaplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with esophageal cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 58 : 570-576, 2006
- 2) Ohnuma, H., Sato, Y., Hirakawa, M., Okagawa, Y., *et al.*: A Phase 1/2 Study of Definitive Chemoradiation Therapy Using Docetaxel, Nedaplatin, and 5-Fluorouracil (DNF-R) for Esophageal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 93 : 382-90, 2016
- 3) Ohnuma, H., Sato, Y., Hayasaka, N., Matsuno, T.C., *et al.*: Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, nedaplatin and fluorouracil for resectable esophageal cancer : A phase II study. *Cancer Sci.* : 2018
- 4) Takayama, T., Sato, Y., Sagawa, T., Okamoto, T., *et al.*: Phase I study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 97 : 851-856, 2007
- 5) Sato, Y., Takayama, T., Sagawa, T., Takahashi, Y., *et al.*: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66 : 721-728, 2009
- 6) Uemura, N., Kikuchi, S., Sato, Y., Ohnuma, K., *et al.*: A phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and S-1 (mDCS) chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 80 : 707-713, 2017
- 7) Hirakawa, M., Sato, Y., Ohnuma, H., Takayama, T., *et al.*: A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer : nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 71 : 789-797, 2013
- 8) Sato, Y., Sagawa, T., Ohnuma, H., Hirakawa, M., *et al.*: A dose-escalation study of docetaxel, oxaliplatin, and S-1 (DOS) as a first-line therapy for patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2018 [Epub ahead of print]
- 9) Sato, Y., Ohnuma, H., Hirakawa, M., Takahashi, M., *et al.*: A dose-escalation study of oxaliplatin/capecitabine/irinotecan (XELOXIRI) and bevacizumab as a first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 75 : 587-594, 2015
- 10) Sato, Y., Hirakawa, M., Ohnuma, H., Takahashi, M., *et al.*: A triplet combination with capecitabine/oxaliplatin/irinotecan (XELOXIRI) plus cetuximab as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer : a dose escalation study., *Cancer Che-*

- mother. *Pharmacol.*, **80** : 1133-1139, 2017
- 11) Miyanishi, K., Ishiwatari, H., Hayashi, T., Takahashi, M., *et al.*: A Phase I trial of arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for unresectable advanced pancreatic cancer after vascular supply distribution via superselective embolization. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **38** : 268-274, 2008
 - 12) Goji, T., Kimura, T., Miyamoto, H., Takehara, M.: A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **76** : 615-620, 2015
 - 13) Hayashi, T., Ishiwatari, H., Yoshida, M., Sato, T., *et al.*: A phase I trial of arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for unresectable biliary tract cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, **17** : 491-497, 2012
 - 14) Ishiwatari, H., Hayashi, T., Yoshida, M., Ono, M., *et al.*: Phase I trial of oral S-1 combined with hepatic arterial infusion of gemcitabine in unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **75** : 805-812, 2015
 - 15) Ohnuma, H., Sato, Y., Hirakawa, M., Kikuchi, S., *et al.*: Docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) combination chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a retrospective study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **81** : 539-548, 2018
 - 16) Sato, Y., Ohnuma, H., Nobuoka, T., Hirakawa, M., *et al.*: Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric. Cancer.*, **20** : 517-526, 2017
 - 17) Mitsui, Y., Sato, Y., Miyamoto, H., Fujino, Y., *et al.*: Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **76** : 375-382, 2015
 - 18) Kubo, T., Kawano, Y., Himuro, N., Sugita, S., *et al.*: BAK is a predictive and prognostic biomarker for the therapeutic effect of docetaxel treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric. Cancer.*, **19** : 1-12, 2016
 - 19) Tamura, F., Sato, Y., Hirakawa, M., Yoshida, M., *et al.*: RNAi-mediated gene silencing of ST6GalNAc I suppresses the metastatic potential in gastric cancer cells. *Gastric. Cancer.*, **19** : 85-97, 2014
 - 20) Sato, Y., Murase, K., Kato, J., Kobune, M., *et al.*: Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. *Nat. Biotechnol.*, **26** : 431-442, 2008
 - 21) Birukawa, N.K., Murase, K., Sato, Y., Kosaka, A., *et al.*: Activated Hepatic Stellate Cells Are Dependent on Self-collagen, Cleaved by Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase for Their Growth. *J. Biol. Chem.*, **289** : 29, 20209-20221, 2014
 - 22) Ishiwatari, H., Sato, Y., Murase, K., Yoneda, A., *et al.*: Treatment of pancreatic fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone in vitamin A-coupled liposomes. *Gut*, **62** : 1328-1339, 2013
 - 23) Niitus, Y., Sato, Y.: Treatment of cirrhosis with vitamin A-coupled liposomes carrying siRNA against heat shock protein 47. Chapter 69 pp1121-1129. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 5th Edition. Editor, Irwin M. John Wiley & Sons, Ltd. 2010
 - 24) Otsuka, M., Shiratori, M., Chiba, H., Kuronuma, K., *et al.*: Treatment of pulmonary fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone HSP47 in vitamin A-coupled liposomes. *Exp. Lung Res.*, **43** : 271-282, 2017
 - 25) Yamakawa, T., Ohigashi, H., Hashimoto, D., Hayase, E., *et al.*: Vitamin A-coupled liposomes containing siRNA against HSP47 ameliorate skin fibrosis in chronic graft-versus-host disease. *Blood*, **131** : 1476-1485, 2018

Development of new therapeutic approaches for gastrointestinal disease through basic research focused on gastrointestinal cancer and liver cirrhosis

Yasushi Sato

Department of Community Medicine for Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, the development of new drugs and therapeutic strategies have made it possible to control disease status in many gastrointestinal (GI) diseases. However, GI cancer still accounts for half of the cancer deaths in Japan, and therefore, development of a new therapeutic approach is urgently required. On the other hand, new oral combination treatment has dramatically improved health outcomes for patients with hepatitis C. However, liver cirrhosis, the end-stage of every chronic liver disease still being the major risk factor for the development of hepatocellular carcinoma.

Until now, the author has been involved in translational research focused on GI diseases with a particular focus on GI cancer and cirrhosis based on clinical (patient) needs.

This review focused on the author's research on new treatments approach and clinical trials, especially for GI cancer and cirrhosis and discussed the future directions of our study.

Key words : gastrointestinal cancer, conversion therapy, liver cirrhosis