

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34509

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18940

研究課題名(和文) リバーストランスレーショナルリサーチによる糖尿病患者の癌化学療法エビデンスの構築

研究課題名(英文) Establishment of evidence for cancer chemotherapy in diabetic patients by reverse translational research

研究代表者

池村 舞 (Ikemura, Mai)

神戸学院大学・薬学部・講師

研究者番号：60709278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者では、非糖尿病患者と比較して、癌による死亡リスクが高いことが知られている。本研究では、癌化学療法に着目し、糖尿病患者で罹患率および死亡率が高い大腸癌におけるオキサリプラチンとフルオロウラシル (FOLFOX) の有効性・安全性を評価した。臨床での後方視調査と高血糖モデルマウスを用いた基礎研究から、糖尿病ではFOLFOXそのものによる治療効果が乏しい可能性が示された。また、高血糖モデルマウスにおける生存期間は、FOLFOX投与の有無によらず、正常血糖モデルマウスより短かった。本研究成果は、糖尿病を有する大腸癌患者の治療方針の決定・レジメン選択の一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Diabetic patients are at a higher risk of dying from cancer than healthy individuals. In this study, we focused on cancer chemotherapy, and evaluated the efficacy and safety of oxaliplatin and fluorouracil (FOLFOX) in colorectal cancer, which is associated with a higher incidence and mortality in diabetic patients. Our retrospective clinical study and basic study using hyperglycemic model mice showed that FOLFOX chemotherapy itself was less effective in diabetic patients and animals, compared to that in those without diabetes. Survival was shorter in the hyperglycemic mice, regardless of FOLFOX treatment, than in the control mice. These findings would help the decision of therapeutic strategy and choice of chemotherapeutic regimen in colorectal cancer patients with diabetes.

研究分野：医療薬学

キーワード：糖尿病 高血糖 大腸癌 癌化学療法 オキサリプラチン フルオロウラシル

1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病および癌の患者数は、いずれも増加しており、社会的にも問題となっている。疫学的調査の結果から、糖尿病患者は、癌に罹患しやすく、死亡率も高いことが知られているが、その原因などの詳細はまだまだ十分明らかにされていない (JAMA. 300: 2754-2764, 2008, *Endocr. Relat. Cancer*. 16: 1103-1123, 2009, *Cancer Sci*. 104: 965-976, 2013)。この原因には様々な可能性が考えられる。これまでに申請者はモデルマウスを用いて糖尿病で癌が転移しやすいこと、さらにドラッグデリバリーシステム (DDS) の技術を用いて活性酸素消去酵素カタラーゼを長期間体内に滞留させることにより、持続的かつ効率的に過剰な活性酸素を制御し、転移を抑制可能であることを見出した。以上の結果は、申請者を筆頭著者として DDS 専門誌に報告している (Ikemura M. *et al*, *J. Control. Release*. 170: 191-197, 2013)。

多様な癌の治療法の中でも抗癌剤を用いた癌化学療法は、昨今の支持療法の充実などにより、飛躍的な進歩を遂げ、施行件数は増加の一途をたどっている。しかしながら、糖尿病患者における癌化学療法はしばしば難渋するケースが見受けられる。抗癌剤は、一般に増殖能の低い細胞に対する感受性は低い。一方、活性酸素は細胞増殖能を低下させることが知られている (*Nutr. Cancer*. 37: 1-18, 2000)。従って、糖尿病のように慢性的に全身レベルで過剰な活性酸素が産生される病態 (*J. Biochem. Mol. Toxicol*. 17: 24-38, 2003) では、抗癌剤に対する感受性が低下し、十分な効果が得られない可能性がある。これが糖尿病患者における癌による死亡率が高い原因の一つになりうると考えられる。しかしながら、これまでに糖尿病における抗癌剤奏効率に着目した報告はほとんどない。

一方、癌化学療法では、一般に抗癌剤による副作用が問題となることが多い。感染症や末梢神経障害はその主な副作用として知られている。糖尿病患者は元々感染や末梢神経障害のリスクが高いことから、糖尿病患者では癌化学療法の施行により感染症や末梢神経障害といった副作用が重症化することが懸念される。さらに、多くのレジメンで副作用予防的に投与されるステロイドは、血糖値の上昇を来すおそれがあるため、糖尿病患者ではステロイドの投与量が制限されることで副作用のリスクが高まり、さらにその副作用により抗癌剤の減量を余儀なくされることで十分な抗腫瘍効果が得られない可能性がある。従って、糖尿病患者における癌化学療法では、副作用の重症化が懸念され、有効性にも影響を及ぼす可能性がある。

2. 研究の目的

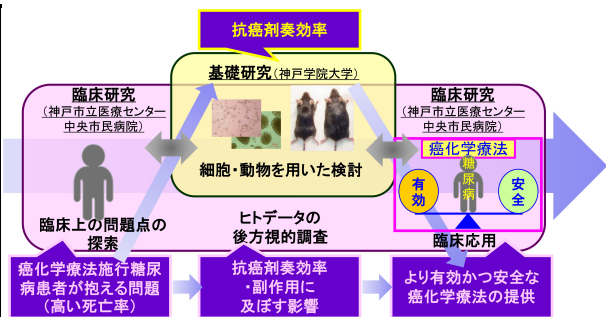


図1 基礎と臨床の連携による新たなアプローチを用いた本研究の概要 臨床現場で見出した問題点を基礎・臨床双方で究明し、その結果を患者に適用する。

以上より、糖尿病患者の癌の罹患率や死亡率の増加、さらに臨床現場での問題から、糖尿病患者における癌化学療法の有効性および安全性を検証することが急務である。そこで本研究では、糖尿病患者における有効かつ安全な癌化学療法を確立することを目的として、抗癌剤奏効率と副作用への影響について基礎と臨床双方から解明することで、エビデンスの構築を目指した(図1)。本研究では、糖尿病患者で罹患率および死亡率ともに高い大腸癌を対象とし、大腸癌で頻用される癌化学療法のレジメンである FOLFOX について検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 糖尿病患者における FOLFOX の有効性・安全性に関する実態調査

神戸市立医療センター中央市民病院において、一次治療として FOLFOX を含むがん化学療法を施行された治癒切除不能な進行・再発大腸癌と診断された患者を対象とした。患者背景、施行コース数、抗癌剤減量の有無、副作用発現状況、生存期間などについて、電子カルテを用いて後ろ視的に調査し、各項目について糖尿病患者と非糖尿病患者で比較した。本研究は、神戸市立医療センター中央市民病院および神戸学院大学の臨床研究倫理委員会にて承認を得て実施した。

(2) *in vitro*での高グルコース下におけるオキサリプラチン・フルオロウラシルによる抗腫瘍効果への影響

マウス結腸癌細胞株 Colon-26 細胞を用いた。5 mM グルコースと 20 mM マンニトール、もしくは 25 mM グルコースで 24 時間培養後、様々な濃度のオキサリプラチンもしくはフルオロウラシルを添加し、72 時間後の細胞数をキットを用いて定量した。

(3) 高血糖モデル動物におけるオキサリプラチン・フルオロウラシルによる抗腫瘍効果および生存期間への影響

雄性 Balb/c マウスにストレプトゾトシンを腹腔内投与し、随時血糖値が 300 mg/dL を超えるマウスを高血糖モデルマウスとした。溶媒のみを投与したマウスを正常血糖モデルマウスとした。高血糖を確認できてから 4 週間後に各マウスの背部皮下に Colon-26 細胞を移植した。

高血糖モデルマウスおよび正常血糖モデルマウスに、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レポホリナート (FOLFOX) もしくは生理食塩水を 2 週間に一度投与した。腫瘍の大きさを経時的に測定し、併せて生存期間についても検討した。

さらに、FOLFOX 投与開始 5 週間後にマウスから採血を行い、得られた血漿中のインターロイキン 6 (IL6) レベルを ELISA 法により測定した。

本研究は、神戸学院大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 糖尿病患者における FOLFOX の有効性・安全性に関する実態調査

対象患者は、糖尿病患者 7 名、非糖尿病患者 27 名であった。年齢や性別に有意な差は見られなかった。

レジメン通りに実施したコース数と、減量や延期なども含め実施した総実施コース数について調べた。その結果、レジメン通りに実施したコース数が、糖尿病患者で有意ではなかったものの、短い傾向にあった。その背景について探るため、減量・延期・中止に至った副作用について調査したところ、ほとんど違いはなかったが、進行や死亡を理由に治療を中断している患者が糖尿病患者で有意に多かった。さらに、対象患者の全生存期間について調査したところ、糖尿病の有無で大きな違いは見られなかった。

(2) *in vitro* での高グルコース下におけるオキサリプラチン・フルオロウラシルによる抗腫瘍効果への影響

細胞レベルで高グルコースおよび通常グルコース下でのオキサリプラチンとフルオロウラシルの抗腫瘍効果への影響を見た。抗癌剤がない条件下では、高グルコースの方が細胞数が多かったが、オキサリプラチンやフルオロウラシル存在下ではグルコース濃度によらず、ほとんど細胞数は変わらなかった。

(3) 高血糖モデル動物におけるオキサリプラチン・フルオロウラシルによる抗腫瘍効果および生存期間への影響

高血糖および正常血糖の担癌マウスに FOLFOX を 2 週間ごとに繰り返し投与した。FOLFOX 投与により、高血糖および正常血糖のいずれのモデルマウスにおいても、投与翌日から若干の体重減少があったものの、有意な減少はなかった。

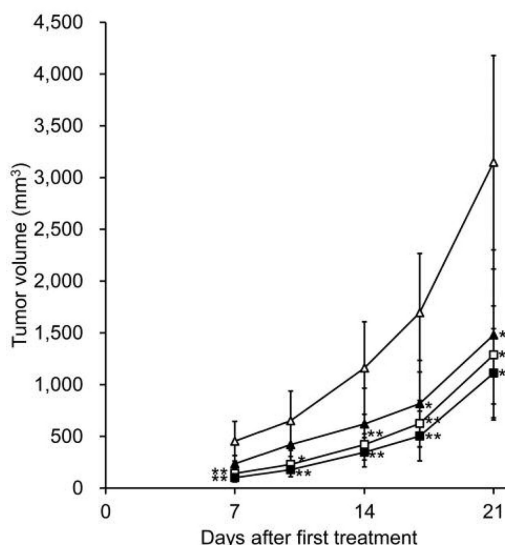


図 2 高血糖・正常血糖モデルマウスにおける腫瘍体積の経時変化 ; 生理食塩水投与正常血糖モデルマウス、 ; FOLFOX 投与正常血糖モデルマウス、 ; 生理食塩水投与高血糖モデルマウス、 ; FOLFOX 投与高血糖モデルマウス

背部皮下に移植した腫瘍の大きさを経時的に測定した(図2)。生理食塩水を投与したマウスにおいて、高血糖モデルマウスでは、正常血糖モデルマウスと比較して腫瘍増殖は有意に遅かった。FOLFOX 投与により、正常血糖モデルマウスでは、腫瘍の増殖を有意に抑制したが、高血糖モデルマウスではほとんど抑制しなかった。

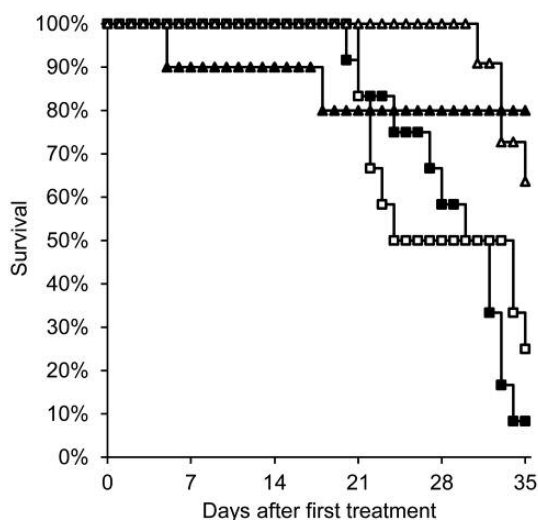


図 3 高血糖・正常血糖モデルマウスにおける生存期間 シンボルは図 2 と同じ

さらに生存期間について検討したところ(図3)、正常血糖モデルマウスでは、FOLFOX の投与により、一部早期に死亡したマウスがいたものの、概ね生存期間の延長が認められた。高血糖モデルマウスでは、FOLFOX の投与によらず、正常血糖モデルマウスと比較して、生存期間が短かった。

以上より、高血糖モデルマウスでは、腫瘍

増殖が遅かったにも関わらず、早期に死亡した。その原因について検討するため、血漿中 IL6 レベルを測定することで、癌悪液質について評価した。その結果、生理食塩水を投与された正常血糖モデルマウスで血漿 IL6 レベルが顕著に高く、それ以外の FOLFOX 投与正常血糖モデルマウス、生理食塩水または FOLFOX 投与高血糖モデルマウスでは、同程度の IL6 レベルであった。以上より、高血糖モデルマウスで腫瘍増殖が遅かったにも関わらず、早期に死亡した原因は癌悪液質によるものではないことが推察された。

以上より、糖尿病では、FOLFOX による治療効果が乏しい可能性が示唆された。糖尿病を有する大腸癌患者の治療方針の決定・レジメン選択の一助となることが期待される。患者における実態調査と動物を用いた検討で、腫瘍の状態や抗がん剤の投与方法などの条件をできる限り近づけたが、いまだ様々な点で異なっている。今後、さらに条件を近づけて検討を行いたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

1. Ikemura M, Hashida T;
“Effect of hyperglycemia on antitumor activity and survival in tumor-bearing mice receiving oxaliplatin and fluorouracil”
Anticancer Res. 37(10): 5463-5468, 2017
2. 池村 舞
『基礎研究と臨床研究を基盤とした糖尿病患者における有効かつ安全ながん治療法の確立を目指して』
Drug Delivery System. 32(1): 70-71, 2017
3. 池村 舞
『大学と病院の連携研究による糖尿病におけるがん化学療法の有効性・安全性の評価』
兵庫県薬剤師会誌. 749: 57-58, 2018

[学会発表](計 7 件)

1. 油屋 恵、池村 舞、平島正樹、橋田 亨
『糖尿病患者におけるがん化学療法実施に関する実態調査 ~有効かつ安全ながん化学療法の確立を目指して~』
第 37 回日本病院薬剤師会近畿学術大会、兵庫県神戸市 (2016 年 1 月)
2. 池村 舞、橋田 亨
『高血糖状態におけるオキサリプラチン・フルオロウラシルの抗腫瘍効果への影響』日本薬学会第 136 年会、神奈川県横浜市 (2016 年 3 月)

3. 池村 舞、油屋 恵、平島正樹、橋田 亨
『基礎研究と臨床研究の連携による糖尿病におけるがん化学療法の有効性と安全性の評価』医療薬学フォーラム 2016 / 第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム、滋賀県大津市 (2016 年 6 月)

4. Ikemura M
“Evaluation of efficacy and safety of cancer chemotherapy in diabetes based on basic and clinical research” APSTJ Global Education Seminar 2016 – 1st, Kyoto, Japan (September, 2016)
The APSTJ Global Education Seminar Presentation Award 2016

5. 池村 舞
『大学と病院の連携研究による糖尿病におけるがん化学療法の有効性・安全性の評価』兵庫県薬剤師会・病院薬剤師会連携 1 周年記念大会、兵庫県神戸市 (2017 年 8 月)

6. 池村 舞、油屋 恵、平島 正樹、池末 裕明、安井 久晃、橋田 亨
『糖尿病モデルマウスおよび糖尿病患者におけるがん化学療法 FOLFOX の有効性・安全性の評価』第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都府京都市 (2017 年 10 月)

7. 池村 舞
『糖尿病患者におけるがん化学療法のエビデンス構築とその適用を目指した基礎・臨床研究』第 19 回兵庫県糖尿病トータルケア研究会、兵庫県神戸市 (2018 年 3 月)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
池村 舞 (IKEMURA, Mai)
神戸学院大学 薬学部 講師
研究者番号: 60709278

- (2) 研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
橋田 亨 (HASHIDA, Tohru)