

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670739

研究課題名(和文)新規ドラッグデリバリー理論と新世代シスプラチンによる頭頸部癌治療法の開発

研究課題名(英文) Bone invasion-targeted chemotherapy with Novel Anionic Platinum Complex (3Pt) in the Treatment of oral squamous cell carcinoma

研究代表者

吉崎 智一 (Yoshizaki, Tomokazu)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：70262582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年DDSを目的とした1Pt(カチオン型シスプラチン)および3Pt(アニオン型シスプラチン)という2つの新規薬剤が開発された。これらは従来のシスプラチンを電荷型にすることで、腎毒性をなくすことに成功したものである。さらに1Ptは芳香族環を有することから高い抗癌活性をもち、従来のシスプラチンを上回る効果が期待される。また3Ptはリン酸基が骨成分に高吸着性を示す。我々はこれらの新規薬剤の臨床応用に向けた、トランスレーショナルリサーチとして、頭頸部扁平上皮癌細胞株を用いたin vitroおよび in vivoの薬剤評価実験を行い、シスプラチンに比べて高い骨移行性を確認した。

研究成果の概要(英文)：Cisplatin (CDDP) has been a key drug for chemotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Nephrotoxicity and lack of effect on bone invasion are weakness of CDDP. To increase its antitumor effects on bone invasion and reduce such toxicity problems, anionic CDDP (3Pt) have been developed. This study aimed to characterize the basis of the platinum cytotoxicity of novel platinum complex 3Pt in comparison with that of cisplatin for oral squamous cell carcinoma. To investigate the antitumor and nephrotoxic effects of 3Pt, nude mice bearing OSC-19 were administered 3Pt or CDDP. Both 3Pt and CDDP showed equivalent antitumor effects in vivo. Mice with CDDP developed renal cell apoptosis; however, those injected with 3Pt were almost free of renal cell injury. Moreover, in a bone invasion cancer model using OSC-19, 3Pt decreased the volumes of bone resorption than CDDP.

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：頭頸部癌 シスプラチン drug delivery system

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭頸部癌の治療は外科治療や放射線治療などの局所療法と、全身療法である化学療法に分類される。そのキードラッグはシスプラチンである。

(2) 頭頸部癌の中で、口腔癌や鼻咽腔癌、外耳道癌は周囲を骨に囲まれており腫瘍の増大に伴いしばしば骨浸潤を伴う。特に口腔癌は頭頸部癌の中で一番頻度が高い。その中で顎骨浸潤例は顎骨非浸潤例に比べて有意に予後不良であり (60% vs 81%, 5年疾患特異的生存率) (Shaw et al. Head and Neck 2004)。さらに骨浸潤は独立した予後因子である (Brown et al. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1995)。このように骨浸潤を伴う頭頸部癌はシスプラチン併用の化学放射線療法に抵抗性である。

(3) 近年、新規開発された**アニオン型シスプラチン (3Pt)**は従来のシスプラチンを電荷型にすることで、腎毒性をなくすことに成功したばかりか、その構造上、リン酸基が骨成分に高吸着性を示すため、整形外科領域の基礎実験にて骨肉腫に効果が示されている (Igarashi et al. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2015)。骨浸潤した頭頸部癌にも効果が期待される。

2. 研究の目的

本研究では3Ptを用いて、従来のシスプラチンと比較し頭頸部癌での臨床応用に向けた基礎的研究の確立を目指す。以下に述べるように頭頸部癌細胞株、ヌードマウスを用いて、抗腫瘍効果、腎機能障害などの有害事象について検討する。また頭頸部癌での予後不良因子の一つである骨浸潤についても、下顎骨浸潤モデルマウスも用いて比較検討する。

3. 研究の方法

ヌードマウスに移植した舌癌細胞株モデルを用いてシスプラチンとミセル化シスプラチンの抗腫瘍効果と腎機能などの有害事

象について比較検討した。また舌癌細胞株 (OSC-19) をヌードマウス咬筋に移植、下顎骨浸潤モデルを作成した。シスプラチンおよび3Ptを投与した。薬剤投与後の血漿および骨のプラチナ濃度を継時的に測定した。

4. 研究成果

頭頸部癌細胞株 (OSC-19, OSC-20) に薬剤添加後のIC50を測定。3Ptはin vitroにおいてはシスプラチンと比較して弱い細胞増殖抑制効果を示した (図1)。続いて舌癌細胞株OSC-19をヌードマウスに移植後、薬剤を5mg/kgでweekly投与。4週後に抗腫瘍効果、2剤の抗腫瘍効果は有意差なかった (図2)。薬剤を10mg/kgで投与、4週後に腎障害を測定した。腎細胞障害率はシスプラチンで有意に高い値をしめした (図3)。以上から、頭頸部癌においても3Ptは従来のシスプラチンと同等の抗腫瘍効果を有しつつ、有害事象を抑えることができた。

骨浸潤についての実験では、3Pt群ではコントロール群、シスプラチン投与群に比べて有意に骨浸潤体積を抑制した。薬剤投与後の骨内プラチナ濃度に関しても3Ptがシスプラチンに比べ高く、骨集積性が高いことが判明した。(図4,5)

図1 in vitro 抗腫瘍効果 (IC50)

Cell line	IC ₅₀			
	48 h		72 h	
	CDDP	3Pt	CDDP	3Pt
OSC-19	19.4	53.6	17.4	47.6
OSC-20	8.0	17.3	19.1	39.2

図2 抗腫瘍効果

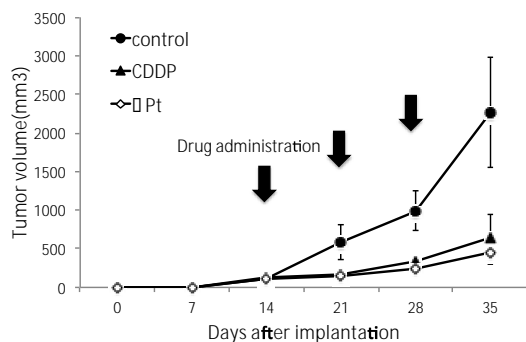


図3 腎機能障害

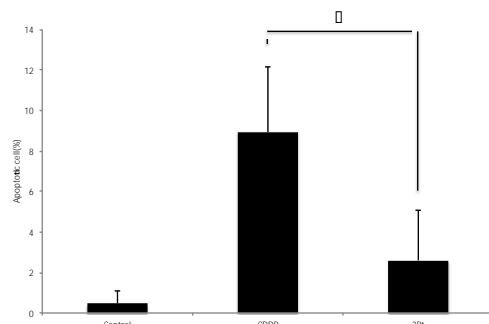


図4 抗骨浸潤

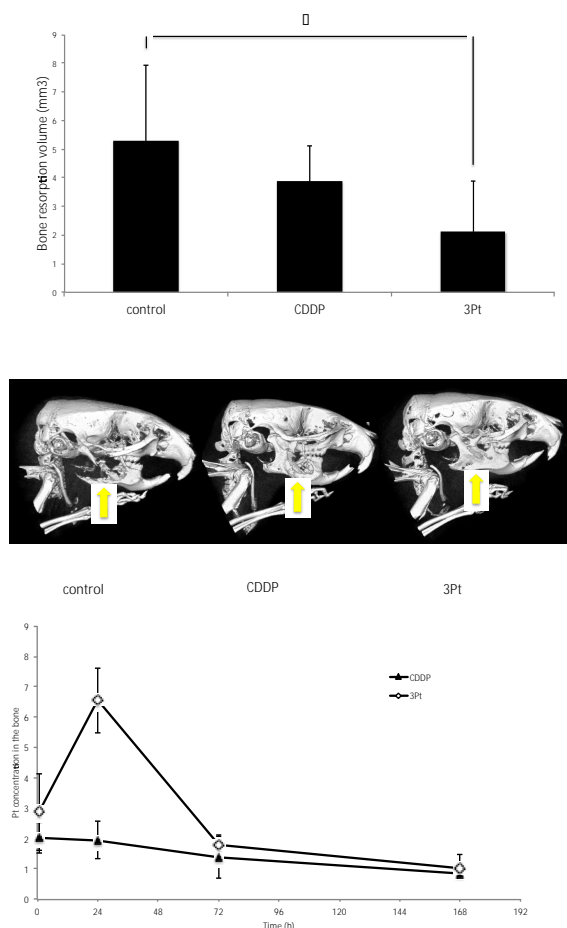


図5 骨プラチナ濃度

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 2 件)

丸山 裕美子(黒部市立黒部市民病院耳鼻いんこう科), 塚田 弥生, 笠原善弥, 南部 亮太, 吉崎 智一. 嚥下訓練開始時の状態と嚥下ケア効果の関連性について 当院の嚥下訓練開始条件の意義の検証. 日本耳鼻咽喉科学会会報 (0030-6622)118 巻 4 号 Page502(2015.04)査読有

丸山 裕美子(黒部市立黒部市民病院耳鼻いんこう科), 塚田 弥生, 笠原善弥, 吉崎 智一. 滲出性中耳炎と混合性難聴で発見された節外性非ホジキンリンパ腫例(原著論文/症例報告). 耳鼻咽喉科臨床 (0032-6313)107 巻

12 号 Page957-963(2014.12)査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

丸山裕美子、塚田弥生、笠原善弥、南部亮太. 口蓋扁桃摘出術中の難治性出血に対し動脈塞栓術を施行した一例. 2015年4月5日日耳鼻富山県地方部会第64回学術講演会

Yoshiya Kasahara, Kazuhira Endo, Takahiro Ueno, Satoru Kondo, Naohiro Wakisaka, Shigeyuki Muro, Tomokazu Yoshizaki. Tumor-targeted And Translymphatic Chemotherapy By Novel Nanopolymer-based Drug Nc-6004 For Oral Squamous Cell Carcinoma. 5th IFHNOS World Congress 2014. July 26-30, 2014, Marriott Marquis Hotel, New York, NY.

笠原善弥, 脇坂尚宏, 杉本寿史, 吉崎智一. フォガティールカテーテルを用いた小児の気管支異物除去術. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会. (2014.6.26-27)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 吉崎 智一
(YOSHIZAKI tomokazu)
金沢大学 医学系 教授
研究者番号：70262582

(2)研究分担者 遠藤 一平
(ENDO kazuhira)
金沢大学 大学附属病院 助教
研究者番号：30547154

(3)連携研究者 笠原 善弥
(KASAHARA yoshiya)
金沢大学 大学附属病院 医員
研究者番号：00707573

(4)研究協力者
()