

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：34517

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18893

研究課題名(和文)血管新生阻害剤としてL-carbocisteineを臨床応用するための基盤研究

研究課題名(英文)Basic research for clinical application of L-carbocisteine as an angiogenesis inhibitor

研究代表者

新屋 智寛(Shinya, Tomohiro)

武庫川女子大学・薬学部・助手

研究者番号：60551299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：Colon-26マウス直腸がん細胞埋め込みモデルを作成し、抗癌剤cisplatinおよび5-FU単独投与とL-carbocisteine併用投与における腫瘍増殖を経時測定することで血管新生阻害剤としてのL-carbocisteineの有用性評価を行った。Cisplatinおよび5-FUはそれぞれ単独でvehicleと比べ有意な腫瘍増殖抑制効果が見られたが、L-carbocisteineの併用により、相乗的な増殖抑制効果が見られた。従って、L-carbocisteineの血管新生抑制作用は既存の抗がん剤との併用効果が期待できることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate the effect of L-carbocisteine with cisplatin or 5-FU on tumor growth, I treated mice bearing colon-26 tumor with these drugs. Tumors were measured every other day. Mice treated with L-carbocisteine and 5-FU or cisplatin presented with considerably smaller tumors than those observed in 5-FU or cisplatin treated mice.

研究分野：薬学

キーワード：血管新生

1. 研究開始当初の背景

近年、癌や加齢黄斑変性をはじめとする、病的血管新生の治療を目的とした血管新生阻害剤の開発が盛んに進められ、使用しやすく安全性の高い血管新生阻害剤が切望されている。血管新生には VEGF(血管内非増殖因子)や bFGF(塩基性線維芽細胞増殖因子)といった血管新生促進因子が必要であり、がん細胞は自らこれらを放出することで血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成を促進することが知られている。研究代表者は in vitro 実験の結果、本邦の臨床現場で汎用されている去痰薬 L-carbocysteine(ムコダイン)が、VEGFにより亢進するERKのリン酸化を特異的に抑制することで血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成すべてを抑制することを見出している。さらに、in vivo 実験の結果、L-carbocysteine は濃度依存的に副作用等の有害事象を発現することなく腫瘍血管新生抑制効果を示すことを発見している(Fig. 1, Tomohiro Shinya . et. Al , *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2015), 354; 269-278.)。

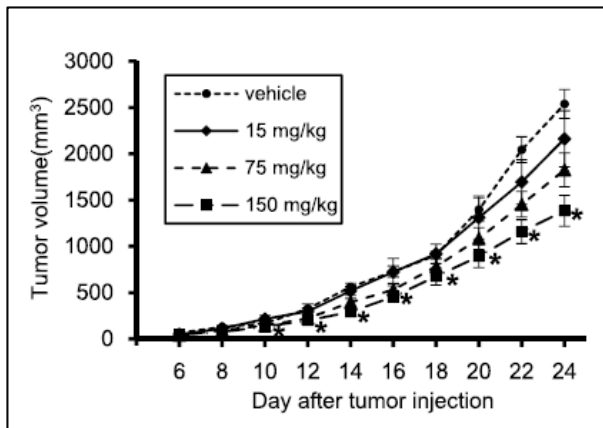


Fig. 1

2. 研究の目的

本研究課題では血管新生が深く関与する癌および加齢黄斑変性モデルマウスを用いて、血管新生阻害剤として L-carbocysteine を臨床応用するための基盤研究を行い、臨床的有用性の検証実施を目的とする。L-carbocysteine は安価かつ非常に安全性の高い内服薬であるため、本研究は疾病患者の QOL 向上につながる可能性の高い有意義な研究である。

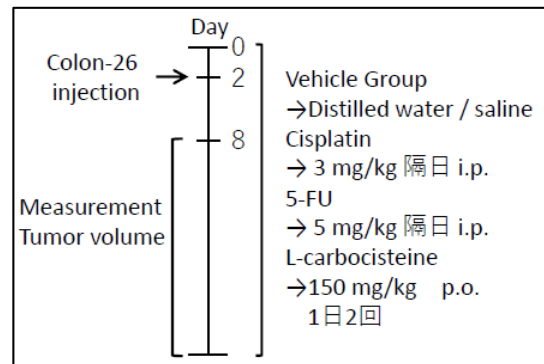
3. 研究の方法

血管新生阻害剤は癌細胞に対する直接的細胞死誘導作用を持たないことから、プラチナ製剤やフルオロウラシル(5-FU)といった化学療法剤との併用療法の有用性が報告さ

れ、我が国の臨床現場でも様々なプロトコルに従って抗癌治療が行われている。本研究では汎用される抗癌剤 cisplatin および 5-FU 単独投与と L-carbocysteine 併用投与における腫瘍増殖を経時測定することで血管新生阻害剤としての L-carbocysteine の有用性を評価する。これら研究は双方とも Colon-26 マウス直腸がん細胞埋め込みモデルを作成することで評価が可能である

4. 研究成果

5-FU および Cisplatin と L-carbocysteine の併用による腫瘍増殖抑制効果は colon-26 埋め込み腫瘍モデルマウスを作製し検討した。Colon-26 埋め込みの 2 日前から各種薬剤の投与を cisplatin; 隔日腹腔内投与(i.p.) 3 mg/kg、5-FU; 隔日腹腔内投与(i.p.) 5 mg/kg、L-carbocysteine; 150mg/kg 経口投与(p.o.)、1日2回で開始し、腫瘍埋め込み6日目(薬剤投与8日後)より腫瘍体積の測定を行った。腫瘍体積は腫瘍の長辺・短辺長さを測定し、 $(短辺(mm))^2 \times (長辺(mm))/2$ の数式により求めた (Fig. 2)。



また、各群 n=9 で検討を行った。

Fig. 2

Cisplatin と L-carbocysteine の併用効果の検討において、cisplatin 3 mg/kg 隔日投与は単独で非常に強力な抗腫瘍増殖抑制作用を示し、L-carbocysteine による相乗効果は見られなかった (Fig. 3)。また、cisplatin 投与群においては顕著なマウス体重の減少が投与開始 14 日以降から見られた (Fig. 4)。

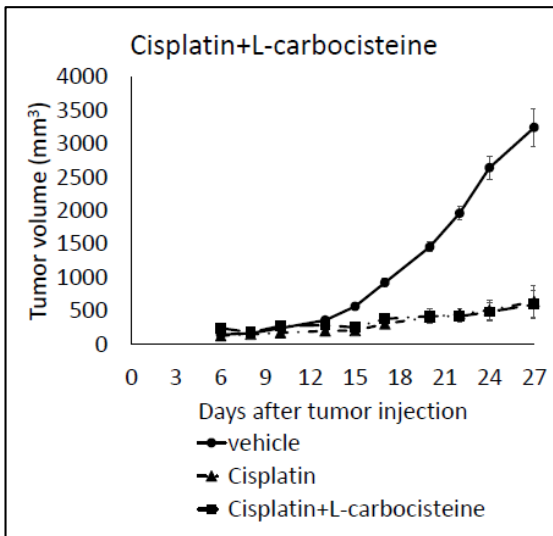


Fig. 3

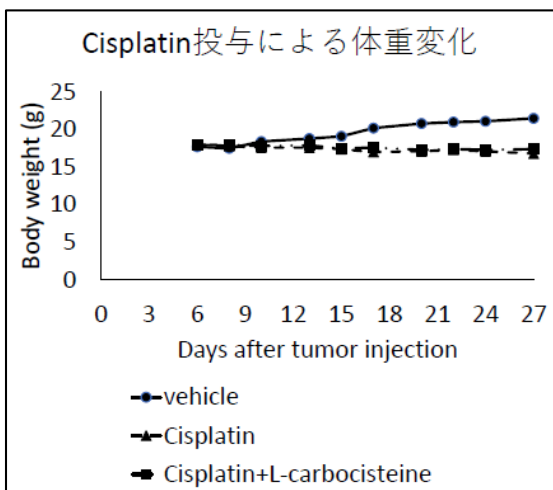


Fig. 4

colon-26 腫瘍埋め込みマウスを用いた抗腫瘍増殖効果の検討において、5-FU 5 mg/kg 隔日腹腔投与群は腫瘍埋め込み 22 日後から vehicle 群と比べて有意な腫瘍体積抑制効果が見られた。また、5-FU+L-carbocisteine 併用群ではより強い増殖抑制効果が見られた (Fig. 5)。5-FU との併用検討においては cisplatin の時に見られたマウスの体重減少は見られなかった (Data not shown)。また、下痢等の有害事象も見られなかった。

次に、腫瘍埋め込み 27 日後に腫瘍を摘出し、凍結切片を作製し、CD31 抗体により腫瘍内血管密度を測定した。結果、Vehicle 群と 5-FU 投与群では腫瘍内血管密度に差は見られなかったが、5-FU+L-carbocisteine 併用群では有意な腫瘍内血管密度の低下が見られた。

Cisplatin および 5-FU はそれぞれ単独で vehicle と比べ有意な腫瘍増殖抑制効果が見られた。しかしながら、Cisplatin に関しては投与による体重減少などの有害事象が起

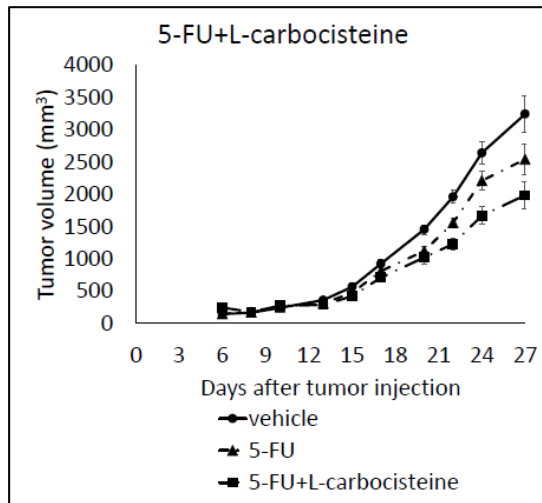


Fig. 5

こる可能性が示唆されたため、今後、より詳細な検討が必要であると考えられる。

5-FU と L-carbocisteine の併用により、相乗的な増殖抑制効果が見られた。また、この時、腫瘍内の血管密度が有意に低下していたことから、この相乗効果は 5-FU の腫瘍細胞障害作用と L-carbocisteine の腫瘍血管新生抑制作用の相乗効果による可能性が示唆された。従って、L-carbocisteine の血管新生抑制作用は既存の抗がん剤との併用効果が期待できることが示唆された。

L-carbocisteine は非常に安全性の高い薬剤であり、今後、より安全で効果の期待できる血管新生阻害剤が切望されている。今後、さらなる検討を重ねることで、より L-carbocisteine の血管新生阻害剤としての臨床応用につなげるための検討を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

新屋 智寛 (SHINYA, Tomohiro)

武庫川女子大学 薬学部 助手

研究者番号 : 60551299