

平成 21 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19791130

研究課題名（和文）メラトニンによる抗癌剤の副作用軽減を目指した新しい治療法の開発

研究課題名（英文）New treatment by melatonin for reducing adverse effect of chemotherapy

研究代表者

二神 真行 (FUTAGAMI MASAYUKI)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10333741

研究成果の概要：

化学療法を行う卵巢癌患者に対してメラトニンの内服投与を行い、その副作用軽減効果について主に検討した。現在までに当院倫理委員会承認のもと、10名の卵巢癌、卵管癌、腹膜癌の患者での検討を行った。

10例中8例において副作用の軽減を認めため、有効性はあると思われた。予後に関しても検討中であり無病生存例が4例、坦癌生存が2例、死亡例が4例であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	0	900,000
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	540,000	3,240,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：メラトニン 抗癌剤 副作用軽減

## 1. 研究開始当初の背景

メラトニンは松果体で産生されるホルモンであり、催眠作用、抗酸化作用、免疫賦活作用に加え、培養乳癌細胞においては、メラトニンの単独投与により細胞増殖抑制効果が認められるなど抗癌作用を有することが知られている。

筆者は、培養卵巢癌細胞を用いた実験で、すでに以下の三つの結果を世界ではじめて報

告した。

メラトニンにより、卵巢癌治療薬である cis-diaminedichloroplatinum (以下 CDDP)の作用が増強すること。

メラトニンにより耐性株の感受性が変化する可能性があること。(Gynecologic Oncology 82, 544-549, 2001)

抗癌剤治療中の婦人科癌患者にメラト

ニンの内服投与を行い、すべてにおいて吐気の減少、不眠の軽減などの抗がん剤副作用の軽減効果を認めたこと。

当院倫理委員会の承認のもと、平成 16 年 9 月に 婦人科癌患者における抗癌剤副作用軽減のための メラトニン内服投与 が承認され、11 月から開始している。統計学的解析を行うためには、症例数を 増加させる必要がある。

また、最近ラットの大腸炎モデルで、メラトニンは Cyclooxygenase(COX)-2 発現を抑制すること、血中の Vascular endothelial growth factot(VEGF)活性を抑制することが報告された。そこで筆者が これまでに報告したメラトニンによる CDDP の作用増強のメカニズムを血管新生の観点から検討したい。

## 2 . 研究の目的

本研究の目的は以下の ~ である。期間内でこれらを明らかにしたいと考えている。

米国の FDA で承認され、一般的に用いられているメラトニンを抗癌剤と同時に投与し、その副作用軽減効果及び治療効果を検討すること。

メラトニンの抗癌剤の作用増強効果の機序について、卵巢癌担癌マウスを用いメラトニン単独投与および CDDP+メラトニン投与群の VEGF、VEGF-R、COX-2 の発現量、PGE2 を測定すること。また免疫染色で組織内局在についても検討する。さらに CD31 染色で血管密度を測定する。

## 3 . 研究の方法

1) 当院倫理委員会の承認の下、初回の抗癌剤

治療を終え、2 回目の抗癌剤治療を行う卵巢癌患者を対象とする。対象患者に十分な説明を行い、同意をえた患者に対し、FDA すでに承認を受けているメラトニンを 2 ~ 6mg/日で毎日内服する (原則として抗癌剤治療中毎日内服)。

上記の患者に対し、副作用 (嘔吐、末梢神経障害、下痢・便秘などの便通異常、不眠など)を、前回投与時の状態と比較してもらい、独自にスケール化した評価を用いて判定する。

また末梢血液検査(特に血小板数)を抗癌剤投与前、投与翌日、1 週間後、2 週間後で測定し、前回投与時と比較検討する。治療効果については、CT ないし MRI、ならびに腫瘍マーカーで判断する。

2)OVCAR-3 細胞、HTOA 細胞の各細胞を  $1 \times 10^5$  個で、ミュータント系ヌードマウス腹側に移植する。同時にメラトニンを 0、2.5mg/kg、5.0mg/kg、10.0mg/kg で連日経口投与する。移植後 30 日で sacrifice し、各群の原発腫瘍の重量 / 容積を比較する。なお転移病巣、腹水量も検討する。

また原発腫瘍と転移病巣での VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D の各 subtype と VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 の発現を northern blot 法で検出する。COX-2 の発現量は ECL western blot 法で測定する。PGE2 は ELISA 法で測定する。PGE2 を除き、すべてについて免疫染色で組織内局在を 確認する。CD31 染色で血管密度を測定する。

3)OVCAR-3 細胞、HTOA 細胞の各細胞を  $1 \times 10^5$  個で、ミュータント系ヌードマウス腹側に移植する。腫瘍形成後(移植 14 日前後)、

CDDP1.5mg/kg を静脈内投与し、その後メラトニンを 0、2.5mg/kg、5.0mg/kg、10.0mg/kg で連日経口投与する。2 週間後 sacrifice し、各群の原発腫瘍と転移病巣について上記と同様の検討を行う。

#### 4 . 研究成果

当院倫理委員会承認のもと、化学療法を行う卵巣癌患者に対してメラトニンの内服投与を行い、その副作用軽減効果について主に検討した。

現在までに当院倫理委員会承認のもと、10 名の卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の患者での検討を行いえた。

対象症例の内訳は卵巣癌 6 例、卵管癌 2 例、腹膜癌 2 例である。平均年齢は 60.2 歳であった。(46~72 歳)進行期は 1 期が 2 例、2 期が 1 例、3 期が 7 例と進行癌が多数であった。組織型は、漿液性腺癌が 4 例でついで粘液性腺癌が 2 例、癌肉腫が 2 例、明細胞癌が 1 例、類内膜腺癌が 1 例であった。術前化学療法のものに手術を行った症例は 2 例で、8 例は手術後にひきつづき化学療法を行っていた。

また副作用の効果判定には、いわゆる NCI-CTCVer2.0 を参考にして、独自のスケールで評価しており、その結果を示す。

10 例中、8 例において副作用の軽減を認めた。副作用の内容としては不眠の改善、吐き気の軽減、しびれの軽減が認められた。前回よりもはるかに軽減した症例も認めた。脱毛については変化なかった。ただし 1 例はむしろ副作用強かったという症例も存在していた。

骨髄抑制についての検討を以下に示す。白血球減少、好中球減少に関しては、メラトニン内服後の G-CSF の投与回数に有意差はなかった。血小板数に関しては全例血小板輸血に至る症例がなかった。またメラトニン内服前後の血小板数の推移に関しても一定の傾向はつかめなかった。

骨髄抑制に関しては今後もひきつづき検討していく。

予後に関するデータを以下に示す。無病生存例が 4 例、担癌生存が 2 例、死亡例が 4 例であった。すなわち再発例は 6 例であった。

症例の進行期がばらばらであるがもともと 3 期以上の進行例が 7 例であり、死亡例はいずれも発症時にすでに癌性腹膜炎の症例であった。

全例における無病生存期間は、平均で 21.4 ヶ月であった。(4~75 ヶ月)死亡例であっても、22 ヶ月の無病生存期間をえられた症例も存在したこと、担癌生存の 2 例はすでに両者とも 22 ヶ月をこえていることから、メラトニンの内服による補完的な効果がた可能性もある。

また卵管の癌肉腫で 3 期症例も、一般的には予後不良であったが、現在にまで明らかな再発をみとめていない。もちろんメラトニン内服以外の抗癌剤、手術治療を行っているが、今後の症例の経過を注視していきたいと考えている。

今回の検討では、臨床的検討を行うことで検討は終了した。基礎的検討のため材料等は一部そろえ培養細胞の準備で終了したため、癌細胞の移植までこぎつけることができなかった。しかし in vivo のメラトニンの作用については引き続き検討予定である。

#### 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 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)

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

二神 真行 (FUTAGAMI MASAYUKI)  
弘前大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10333741

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：