

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08737

研究課題名（和文）放射線性皮膚炎に対する リポ酸誘導体を用いた新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new treatment using alpha-lipoic acid derivative for radiation dermatitis

研究代表者

河野 洋平（Kono, Yohei）

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：90572008

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）：抗がん剤または放射線治療によって起こる皮膚酸化ストレスに起因する皮膚炎に対して外用製剤として適した抗酸化物質 リポ酸誘導体は治療として期待され、本研究では リポ酸誘導体のがん治療関連皮膚炎に対する作用を明らかにした。放射線照射と同様の皮膚酸化ストレス状態を簡便に誘導できる抗がん剤投与動物モデルに対し、リポ酸誘導体外用は血管内皮細胞アポトーシスおよび続発する血管透過性亢進を抑制しInsulin like growth factor-1を維持して、皮膚や毛包の再生を促すことを明らかにした。本病態における リポ酸誘導体の皮膚冷却との作用の相違点も明らかにし、その有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん罹患して治療を受けている患者は現在163万人とされ、抗がん剤や放射線治療は標準的ながん治療として多くのがん種に対し行われている。これら治療の副作用には臓器の酸化ストレスが関与しており、特に皮膚酸化ストレスに起因する急性期の皮膚炎が問題となっている。抗酸化物質はその対策としての可能性が高いものの、特に塗布剤として用いるには空気中で容易に酸化され安定した抗酸化作用を発揮することが難しい。われわれが目指す リポ酸誘導体は空気中でも安定し外用剤として適しており、抗がん剤による皮膚障害（皮膚炎、脱毛、色素沈着）や放射線性皮膚炎治療への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：The antioxidant α -lipoic acid derivatives, which are suitable for topical application, are expected to be a treatment for dermatitis caused by skin oxidative stress induced by anticancer drugs or radiotherapy.

In animal models treated with anti-cancer drugs, which can easily induce skin oxidative stress conditions similar to those induced by irradiation, topical application of α -lipoic acid derivatives suppressed vascular endothelial cell apoptosis and subsequent hypervascular permeability, maintained insulin like growth factor-1, and promoted skin and hair follicle regeneration. The differences in the effects of α -lipoic acid derivatives from skin cooling in this condition were also clarified, and their usefulness was demonstrated.

研究分野：がん治療に伴う皮膚障害に対する抗酸化物質の効果

キーワード：がん 抗がん剤 放射線 酸化ストレス 皮膚炎 脱毛 リポ酸誘導体 抗酸化物質

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん治療の3本柱の一つである放射線治療は頭頸部癌、乳癌、食道癌、皮膚癌など多くの癌腫において標準的に行われており、年間25~30万人が治療を受けている。放射線治療の副作用のうち皮膚炎は最も頻繁にみられ、その割合は95%に達し、多くの癌患者がその急性期および晩期障害に苦しんでいるが、その対策はいまだ十分ではない。また抗がん剤による皮膚障害(皮膚炎、手足症候群、脱毛、色素沈着など)も高頻度の副作用であるが、予防・治療法は確立していない。われわれがこれまでがん副作用対策として研究を続けてきた リポ酸誘導体は大気中で安定した強力な抗酸化物質であり、皮膚酸化ストレスがメカニズムに強く関与する放射線や抗がん剤による皮膚障害に対して塗布製剤としての使用による効果が期待される。

2. 研究の目的

がん治療に伴う皮膚酸化ストレス障害に対する リポ酸誘導体の治療応用のために、その作用を明らかにする。

3. 研究の方法

われわれの研究グループでは抗がん剤シクロfosファミドを用いて皮膚酸化ストレスに関連して血管透過性が亢進することを以前に報告した[1]。放射線照射が困難であったため、簡便に皮膚酸化ストレスを誘発する抗がん剤を用いたマウスモデルを用いて研究を開始した。4週齢ICRマウスの背部皮膚を抜毛後、シクロfosファミド(CYP)120 μ g/g腹腔内投与し、皮膚酸化ストレスが誘発されたモデルを用いて、皮膚変化を観察した。二光子顕微鏡を用いて、生体のまま皮膚を観察することを可能とした。

下記治療群において(1)血管透過性、(2)アポトーシス細胞出現部位、(3)Insulin like growth factor-1(IGF-1)を測定した。

シクロfosファミドのみ投与群(CYP群)

シクロfosファミド投与および1% リポ酸誘導体(ALAD)背部塗布群(CYP+ALAD群)

シクロfosファミド投与および皮膚冷却(背部皮膚2時間冷却)(CYP+Cooling群)

治療スケジュールを図1に示す。

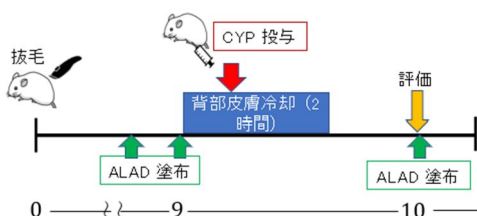


図1

4. 研究成果

(1) 血管透過性

血管透過性の評価ではシクロfosファミド投与後24時間の皮膚において蛍光ラベルしたデキストランの血管外漏出像について二光子顕微鏡を用いて評価した。血管外漏出は画像解析ソフトを用いて定量解析を行った。CYP群に比べ、CYP+Cooling群だけでなく、CYP+ALAD群も血管透過性が抑制された(図2)。

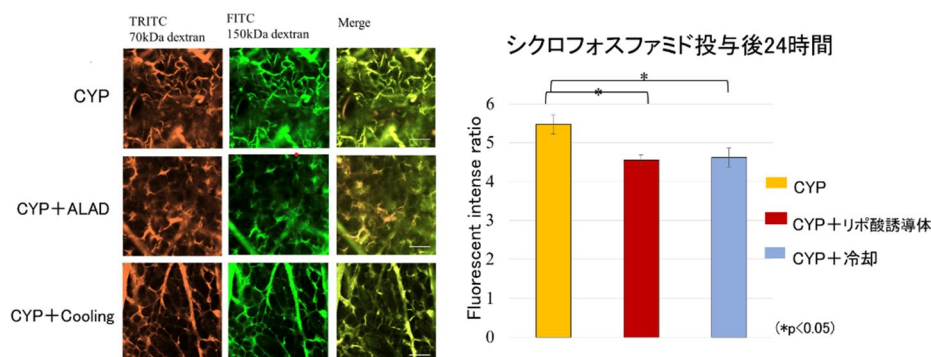


図2 皮膚血管透過性の評価

(2) アポトーシス細胞

皮膚血管の TUNEL 陽性アポトーシス細胞数を比較した結果を示す。

CYP 群に比べ、CYP + ALAD 群は有意に血管内皮アポトーシス細胞数が少なかった (図 3)。一方、CYP + Cooling 群の血管内皮アポトーシス細胞数は CYP 群と差はなかった。

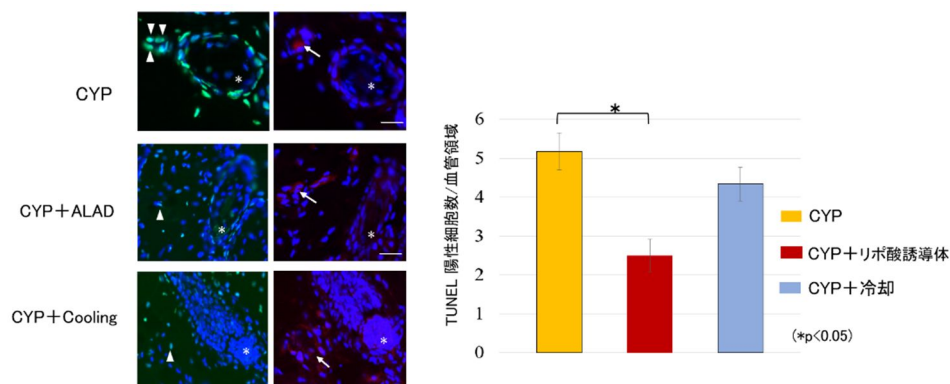
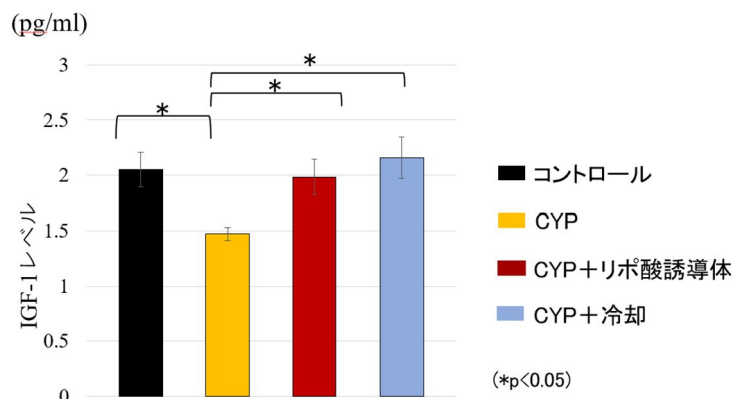


図 3 アポトーシス細胞の評価

Green (矢頭): TUNEL 染色、アポトーシス細胞 Red (矢印): CD31 染色、血管内皮細胞 Blue : DAPI 染色、細胞核 * 毛包

(3) Insulin like growth factor (IGF-1)

シクロフォスファミド投与後 7 日目の皮膚ではコントロール群に比べ、CYP 群では IGF-1 が低下し、CYP 群に比べ CYP + ALAD 群、CYP + Cooling 群では有意に IGF-1 の上昇を認めた。



結論として抗がん剤誘発皮膚酸化ストレス障害に対し リポ酸誘導体は血管内皮細胞アポトーシスを制御し、血管透過性の抑制と IGF-1 の維持に貢献する [2]。

引用文献

1. Sagawa, N., et al., *Role of increased vascular permeability in chemotherapy-induced alopecia: In vivo imaging of the hair follicular microenvironment in mice.* Cancer Sci, 2020. **111**(6): p. 2146-2155.
2. Aiba, T., et al., *Efficacy of cooling therapy and alpha-lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model.* Cancer Sci, 2023. **114**(3): p. 1007-1014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Aiba T, Kono Y, Etoh T, Kawano Y, Oshima Y, Inomata M.	4. 巻 114(3)
2. 論文標題 Efficacy of cooling therapy and α -lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1007-1014
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相場 崇行
2. 発表標題 抗癌剤脱毛に対する α -リポ酸誘導体経皮投与と皮膚冷却法の効果の検討
3. 学会等名 第44回日本癌局所療法研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相場 崇行
2. 発表標題 抗癌剤脱毛に対する皮膚冷却法および α -リポ酸誘導体塗布の治療効果の検討
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野 洋平
2. 発表標題 抗酸化物質 α -リポ酸誘導体を用いた抗がん剤脱毛治療開発
3. 学会等名 第124回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	猪股 雅史 (Inomata Masafumi) (60315330)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	衛藤 剛 (Etoh Tsuyoshi) (00404369)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	相場 崇行 (Aiba Takayuki) (10896012)	大分大学・医学部・客員研究員 (17501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------