

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592535

研究課題名(和文) 婦人科悪性腫瘍に対する治療が及ぼす心血管リスクのサーベイランスと予防法確立

研究課題名(英文) Fibrates protect against vascular endothelial dysfunction induced by paclitaxel and carboplatin chemotherapy for cancer patients: a pilot study.

研究代表者

田辺 晃子 (Tanabe, Akiko)

大阪医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70454543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：婦人科悪性腫瘍患者47例を対象とし、1)TC(抗癌剤)の直前直後で%FMDを測定した。2)TC中、高TG血症を生じた群に対しベザフィブラート(Fib)を投与し、%FMDの変化を比較した。3)HUVECsを用い基礎的検討を行った。【結果】1)TCで血清TGの増加と%FMDの低下を認めた。2)Fib前投与で%FMDが改善した。3)HUVECsにTCを添加するとPPAR 抑制、eNOS-AKT-NOカスケードの抑制を認めたがFibで改善した。【結論】TC後の血清TG上昇と血管内皮傷害は、PPAR 阻害が原因の一つであり、抗癌剤前のフィブラート投与は血管内皮機能低下を予防できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study enrolled 45 gynecological cancer patients who underwent surgical treatment followed by TC-chemotherapy. The elevated triglyceride (TG) group included patients who exhibited hypertriglyceridemia during TCchem, and the stable TG group included patients with a normal TG level. Fibrate group exhibiting hypertriglyceridemia during TCchem were administered bezafibrate. Endothelial dysfunction was evaluated by FMD measured before and immediately after the final TCchem. HUVECs were used to elucidate the biological mechanisms. RESULTS:The administration of TCchem induced hypertriglyceridemia in 66 percent of the participant. The decrease in %FMD induced by TCchem improved following treatment with bezafibrate. An in vitro examination demonstrated TCchem attenuated nitric oxide production and PPAR activity in HUVECs, which was partially improved by bezafibrate. CONCLUSION:Bezafibrate prevents endothelial dysfunction induced by TCchem via TG-dependent and TG-independent mechanisms.

研究分野：婦人科内分泌

キーワード：婦人科悪性腫瘍 抗がん剤 血管内皮障害 フィブラート 一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景

婦人科悪性腫瘍の早期診断や、外科的根治手術、白金製剤を中心とする抗癌剤治療などの治療の向上により癌克服患者の延命が図られるようになった。しかし近年、治療後の後期副作用として白金製剤を中心とする抗癌剤の血管毒性による冠動脈疾患等について焦点が当てられている。例えば精巣癌に対する白金製剤治療後の癌克服患者に心血管疾患が多いが、続発性性腺機能不全だけでは説明がつかず、臨床的に白金製剤が原因の一つではないかと考えられている。婦人科悪性腫瘍に対する治療も白金製剤を含むレジメンが第1選択であり、同様の心血管疾患リスクを有すると思われるが、詳細は明らかでない。我々は婦人科悪性腫瘍に対するTC(paclitaxel + carboplatin)療法が血管内皮障害を引き起こし、動脈硬化へ進展させる可能性について報告してきた。そこではTC療法施行後に中性脂肪(TG)の有意な上昇を認め、TC療法後の血管内皮障害に何らかの影響を与えているのではないかと考えられたが、推察の域は越えず、そのメカニズムは不明であった。今回抗癌剤誘発性の血管内皮障害の原因究明と予防法確立に向けて検討した。

2. 研究の目的

白金製剤を中心とした抗癌剤を用いる婦人科悪性腫瘍患者においても予想される心血管系の疾患を、抗癌治療早期からスクリーニングし、追跡する意義を本研究で臨床的に証明することを第一の目的とする。さらに、血管内皮細胞を用いた in vitro 実験を行ない、基礎的検討で裏付けされた予防法を確立するのが本研究の第二の目的である。

3. 研究の方法

大阪医科大学産婦人科で外科的根治術および術後 Paclitaxel+Carboplatin (TC)療法を行った患者の内、書面にて同意を得られた卵巣癌 23 例、子宮内膜癌 22 例を対象とした。冠動脈心疾患や糖尿病、高血圧、高脂血症の既往のある症例及び治療中の症例は除外した。手術は卵巣癌、子宮体癌に対しては単純子宮全摘出術、両側子宮付属器摘出術、骨盤/傍大動脈リンパ節郭清、さらに卵巣癌には大網切除術も行った。術後 TC 療法は Paclitaxel (175 mg/m²)、Carboplatin(AUC 5 mg/ml)を3週間毎に6周期行った。Period A として2006年11月~2009年11月の間にTC療法を行った28例をControl群として後方視的に解析、Period B として2010年1月~2012年11月の間にTC療法を行った15例の内、TC療法中に高TG血症(TG > 150 mg/dl)を呈した11例をFibrate群とし、前方視的に解析した。Period AのControl群はTC1~3コースの直前直後に血流依存性血管拡張反応検査(flow-mediated dilatation : %FMD)を測定し、治療の前後に血清脂質プロファイリ

ングの測定を行った。Fibrate群はBezafibrate(Fib) 400 mg/日をTC療法2週間前から開始し、TC療法中も内服を継続した。Fibを開始した時期は平均TC 2.8コース(2コース目:3例、3コース目:6例、4コース目:1例)であった。各TC療法前に脂質プロファイリングの測定と、TC療法直前直後に%FMDを行い比較した。尚、脂質プロファイリングはTC療法直前の早朝絶食時の採血に統一した。%FMDの測定は入院中の食事前に施行し、本検査に十分習熟した同一検者が測定した。%FMD施行時にニトログリセリン舌下投与による内皮非依存性血管拡張反応についても評価し、血管平滑筋障害を否定した。Fib群におけるTC直前の採血で得られた脂質プロファイリングとそのコース直前における%FMDの相関を検討した。さらに、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVECs)を用いて in vitro でメカニズムを検証した。

4. 研究成果

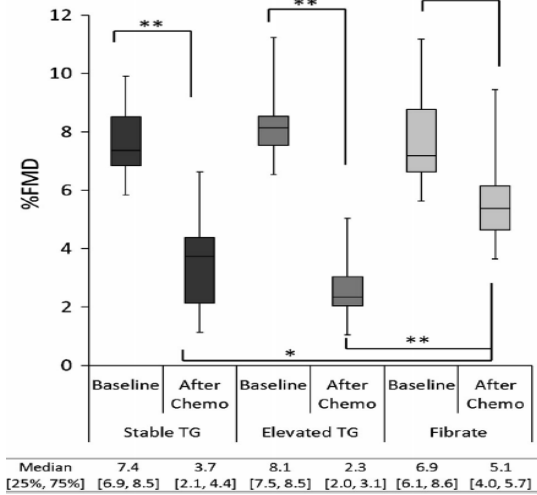
患者背景 ; 治療前の患者背景においてControl群、Fibrate群で診断時年齢、BMI、血圧、脂質プロファイルと比較したが両群において有意な違いは認めなかった。

TC療法前(baseline)後(after chemo)における脂質プロファイルの変化 ; 下表のごとく、Elevate TG群、およびFibrate群の2群において、中性脂肪(triglyceride)がafter chemoの時点でbaselineと比較し有意に上昇していた。Fibrate群ではfibrate内服後に中性脂肪は有意に低下していた。

	Stable TG		Elevate TG		Fibrate	
	Baseline	After chemo	Baseline	After chemo	Baseline	After chemo
Total cholesterol (mg/dl)	200.7 ± 28.6	214.3 ± 35.1	210.3 ± 36.4	222.6 ± 28.5	215.6 ± 25.3	250.4 ± 49.6
LDL cholesterol (mg/dl)	124.6 ± 27.5	125.9 ± 29.7	125.8 ± 34.4	126.2 ± 26.8	130.0 ± 13.9	145.3 ± 41.0
HDL cholesterol (mg/dl)	61.2 ± 19.4	65.3 ± 15.8	58.2 ± 17.3	56.1 ± 18.8	54.5 ± 11.0	55.1 ± 8.5
Triglyceride (mg/dl)	93 ± 35.1	116.5 ± 29.2	119 ± 23.3	271.5 ± 108.7 ^a	95 ± 37.7	262.5 ± 91.1 ^a

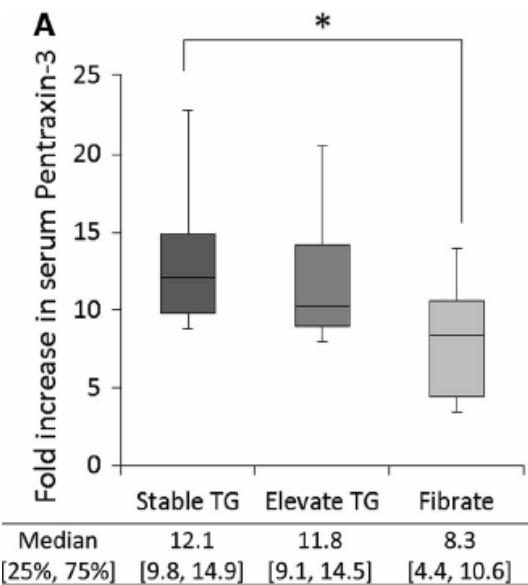
The data are presented as the mean ± SD
 LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglycerides; Fib, bezafibrate
^a p < 0.01 compared to baseline
^b p < 0.05 compared to the start of Fib treatment

TC 療法前(baseline)後(after chemo)における%FMD の変化; 下図のごとく、全群において FMD は TC 療法直後に有意に低下したが、Fibrate 群の TC 療法後(after chemo)における%FMD は stable TG 群、Elevated TG 群より

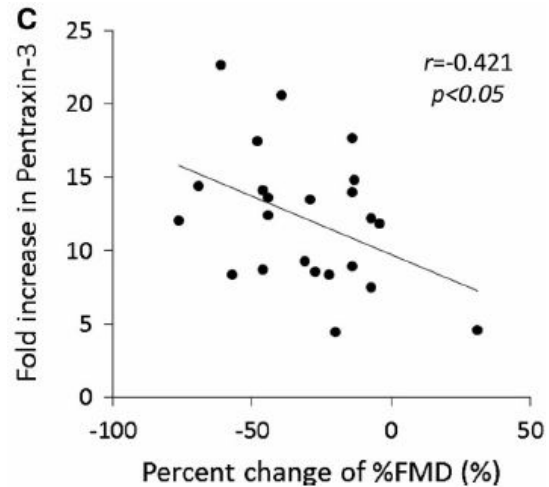


も低下が有意に軽度であった。

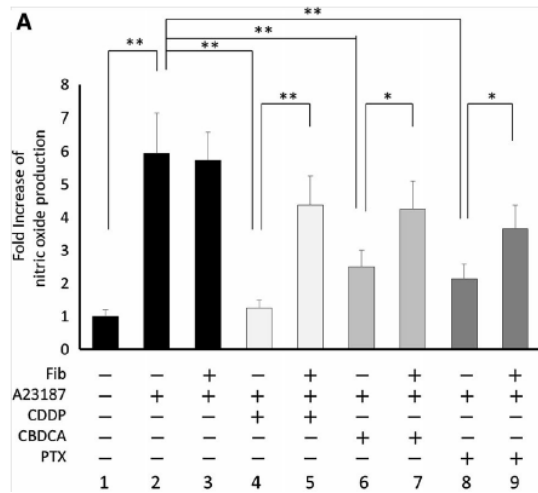
TC 療法後の血管内皮障害マーカー (Pentraxin-3)の増加率; 下図のごとく、全群において pentaxin-3 は増加したが、Fibrate 群では他群と比較し、その上昇率は軽度であった。



血管内皮障害マーカーと%FMD 変化率の相関について; 次図のごとく、%FMD の低下率(%)と pentaxin-3 の増加倍率とは有意な負の相関を認めた。



抗癌剤がもたらす血管内皮細胞障害メカニズムのHUVECsを用いた in vitro 検討; HUVECsに NO donor である A23187 を添加すると約6倍の NO 産生を認めるが (lane 2) cisplatin (CDDP), carboplatin (CBDCA), paclitaxel (PTX)を添加すると有意に NO 産生が低下したが (lane 4, 6, 8)、fibrate を前添加すると NO 産生が改善した (lane 5, 7, 9)。



抗癌剤が血管内皮与える障害と、fibrate による血管内皮機能改善効果のメカニズム: 以上より、抗癌剤は(1)直接的細胞障害としての内皮細胞障害、(2)PPAR-alpha 抑制を介した内皮細胞機能異常、(3)中性脂肪増加による内皮細胞障害の3つのメカニズムにより血管内皮障害を引き起こすことが考えられ、fibrate はそれぞれの段階において改善することが予想された。

まとめ; 以上より、TC 療法を受けた患者では血清 TG が増加し、血管内皮細胞障害を認めるが、抗癌剤誘導性の血管内皮傷害は Fib により予防できる可能性がある。

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 2 件)

1) International Journal of Clinical Oncology
Ayako Watanabe, Akiko Tanabe, Risa Maruoka, Kiyoko Nakamura, Koji Hatta, Yoshihiro J. Ono, Yoshito Terai, Masahide Ohmichi
In Press (査読有)

2) 一般社団法人日本女性医学学会雑誌
渡辺綾子、田辺晃子、中井香奈、永易洋子、丸岡理紗、高井雅聡、中村起代子、関島龍治、大道正英
Vol. 21 No. 2 (2013) p107-113 (査読有)

[学会発表](計 3 件)

1) 66 回日本産科婦人科学会学術集会
2014 年 4 月 18 日~20 日 (東京)
婦人科悪性腫瘍に対する TC 療法が及ぼす動脈硬化への影響とその予防について
渡辺綾子 田辺晃子 徳重 悠 丸岡理紗
八田幸治 中村路彦 中村起代子 高井雅聡 佐々木浩 恒遠啓示 寺井義人 大道正英

2) 第 65 回日本産科婦人科学会学術集会
2013 年 5 月 10 日~12 日(北海道)
婦人科悪性腫瘍に対する抗癌剤治療が動脈硬化へ及ぼす影響とフィブラートの予防効果について
渡辺綾子、田辺晃子、斉藤奈津穂、丸岡寛、中井香奈、澤田雅美、中村路彦、丸岡理紗、高井雅聡、中村起代子、寺井義人、大道正英

3) 第 27 回日女性医学学会
2012 年 10 月 13 日~14 日(山形)
婦人科悪性腫瘍に対する抗癌剤治療が及ぼす動脈硬化への影響とフィブラートの予防効果について
渡辺綾子 田辺晃子 丸岡理紗 高井雅聡
中村起代子 関島龍治 寺井義人 大道正英

6. 研究組織
(1)研究代表者

田辺 晃子(Tanabe Akiko)
大阪医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：70454543

(2)研究分担者

林 正美(Hayashi Masami)
大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：00551748

田中 良道(Tanaka Yoshimichi)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：10625502

金村 昌徳(Kanemura Masanori)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号：40298782

山下 能毅(Yamashita Yoshiki)
大阪医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：50268207

寺井 義人(Terai Yoshito)
大阪医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90278531

大道 正英(Ohmichi Masahide)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：10283764