

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861538

研究課題名(和文)腫瘍血管正常化に基づく頭頸部癌新規治療戦略

研究課題名(英文)New treatment of head and neck cancer by normalization of tumor vasculature

研究代表者

遠藤 一平(Endo, Kazuhira)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：30547154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌治療において、そのキードラッグであるシスプラチンを内包したミセル化シスプラチン(NC-6004)が開発された。腫瘍組織に選択的に集積し抗腫瘍効果を高める一方で、既存のシスプラチンで問題であった腎機能障害等の有害事象を軽減させる。今回、腫瘍組織の異常血管を退縮・破綻させるのではなく「修復」させることで、薬剤供給路の確保を目指す新しい治療戦略を目標とした。頭頸部癌を移植した担癌マウスにおいて、ミセル化シスプラチン投与群に加えて、ミセル化シスプラチン+TGF- β 阻害剤投与群について検討した。異常血管の多い頭頸部癌に対しTGF- β 阻害剤+ミセル化製剤の頭頸部癌での有用性を認めた

研究成果の概要(英文)：CDDP-incorporating polymeric micellar nanoparticle (NC-6004) have been developed and designed based on the idea that the drug delivery system (DDS) can accumulate in the tumor selectively, with reduced distribution in normal tissues and minimized undesirable side-effect. We aimed to increase the anti-tumor effect through normalization of tumor vasculature. NC-6004 with TGF- β group decreased tumor volume of mice models compared with NC-6004 alone.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：シスプラチン ミセル 頭頸部癌

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の治療は局所療法（外科治療、放射線治療）と全身療法（化学療法）に分類される。局所療法が治療的に限界に近く癌治療率の大幅な向上は期待できないため、癌の生存率向上に関して化学療法への期待は大きい。申請者はこれまで癌転移のメカニズムを分子生物学的アプローチにより転移制御が予後に大きな影響を与えることを報告してきた(Endo et al, J Biol Chem 2003, Endo et al, Hum Pathol 2005, Endo et al Oncogene 2009)。転移制御において化学療法の治療効率向上が不可欠であるが現状ではその効果は十分とは言えない。そのような背景から、化学療法の抗腫瘍効果の向上及び、有害事象の軽減目的に Drug delivery system を応用したミセル化薬剤が開発された。

2. 研究の目的

頭頸部癌治療において、そのキードラッグであるシスプラチンを内包したミセル化シスプラチン (NC-6004) が開発された。腫瘍組織に選択的に集積し抗腫瘍効果を高める一方で、既存のシスプラチンで問題であった腎機能障害等の有害事象を軽減させる。今回、腫瘍組織の異常血管を退縮・破綻させるのではなく「修復」させることで、薬剤供給路の確保を目指す新しい治療戦略を目標とした。さらに、今回ミセル化オキサリプラチン (NC-4016) についても頭頸部癌での有用性について検討した。

3. 研究の方法

頭頸部癌モデルマウスを作成し、ミセル化シスプラチンを投与した。そこで腫瘍血管正常化の目的に TGF-β を投与群と非投与群にわけた

4. 研究成果

(1) 頭頸部癌を移植した担癌マウスにおいて、ミセル化シスプラチン投与群に加えて、ミセル化シスプラチン + TGF-β 阻害剤投与群について検討した。異常血管の多い頭頸部癌に対し TGF-β 阻害剤 + ミセル化製剤の頭頸部癌での有用性を認めた

(2) ダハプラチン（一般名：オキサリプラチン）は従来の抗癌剤に対して感受性の低い大腸癌細胞株に強い活性を示し、大腸癌の治療薬としての開発が進められた。本研究ではオキサリプラチンのミセル化薬剤であるダハプラチン誘導体ミセル（以降、NC-4016）を用いて、抗腫瘍効果増強と神経障害軽減の可能性を検討した。抗腫瘍効果を実験1-3にて検討した。実験1では、頭頸部癌 cell line

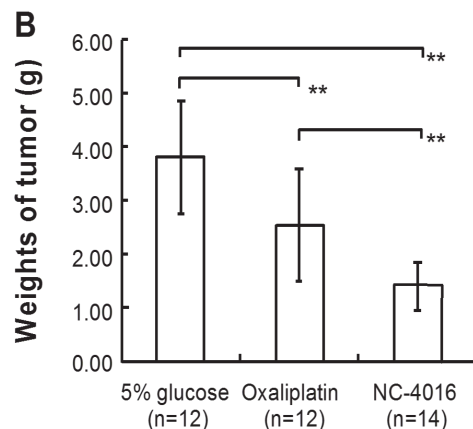
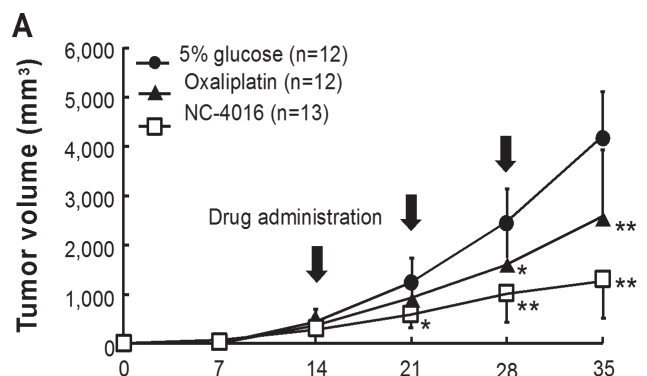
(KB, OSC-19, OSC-20, HSC-3, HSC-4) でのオ

キサリプラチンとNC-4016の抗腫瘍活性を MTS assayにてIC50(50% inhibitory concentration)を検討した。

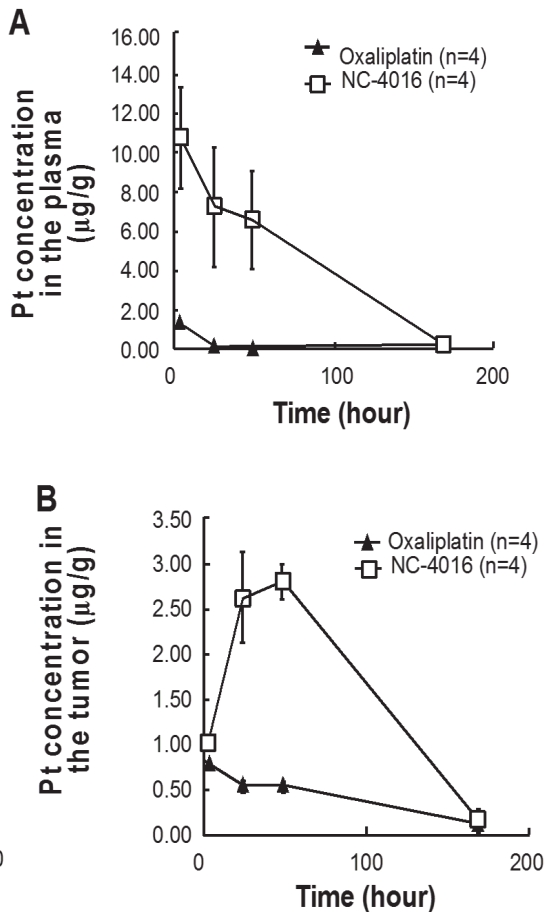
Cell line	IC ₅₀ (μM)			
	48h		72h	
	oxaliplatin	NC-4016	oxaliplatin	NC-4016
OSC-19	78.4	771.2	69.2	334.3
HSC-3	15.2	90.6	5.2	13.6
KB	30.5	85.6	14.2	30.2

Cell lineにおける抗腫瘍効果は従来のオキサリプラチンが、NC-4016より高い抗腫瘍効果を認めた。

実験2では、KB細胞をヌードマウスの背部皮下に播種し、各薬剤（オキサリプラチン、NC-4016、5%ブドウ糖液）を投与し、腫瘍長径と短径を毎週測定した。Vivoにおいて抗腫瘍効果はミセル化オキサリプラチンが従来のオキサリプラチンよりも優位に高い傾向をしめした。

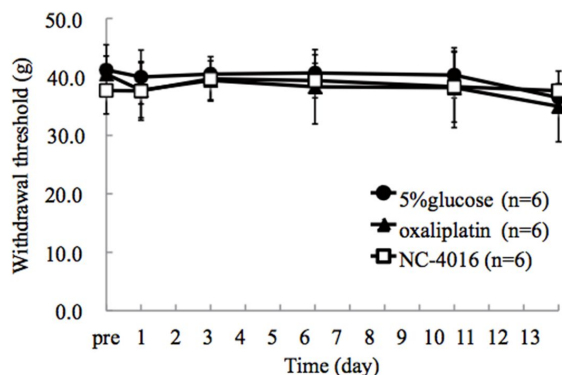
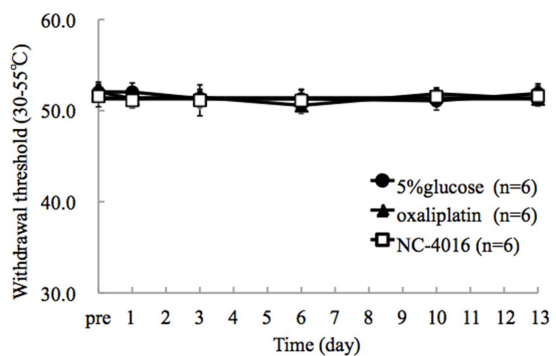
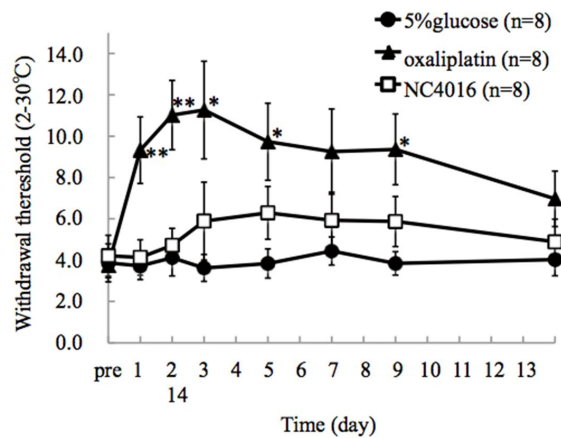
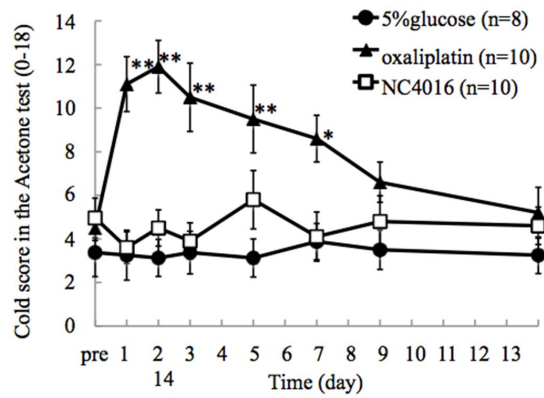


血漿中のプラチナ濃度は、オキサリプラチンは薬剤投与直後から低下するのに対して、NC-4016は薬剤投与24時間以降も高かった。NC-4016投与時の腫瘍内のプラチナ濃度は、オキサリプラチン投与時の約5倍と高かった。



神経障害は実験4にて検討した。オキサリプラチン、NC-4016、5%ブドウ糖液の3群にて、薬剤投与前、薬剤投与翌日から14日目で、ラット足底に対するAceton test、cold testにて神経障害を評価した。

寒冷刺激であるAceton testとcold testでは、オキサリプラチン群においてのみスコアの上昇と通常より高い温度刺激での反応を認めた。これはオキサリプラチンによる急性期神経障害と考えられた。NC-4016群では、これらの急性期神経障害が観察されなかった。



ダッハプラチン誘導体ミセル (NC-4016) の高い腫瘍集積性と抗腫瘍効果、急性期神経障害の軽減の可能性が示された。

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 1 件)

Ueno T, Endo K, Hori K, Ozaki N, Tsuji A, Kondo S, Wakisaka N, Murono S, Kataoka K, Kato Y, Yoshizaki T. Assessment of antitumor activity and acute peripheral neuropathy of 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016). Int J Nanomedicine. 2014 Jun 19;9:3005-12 査読有

〔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
遠藤 一平 (Endo Kazuhira)
金沢大学・附属病院・助教

研究者番号 : 30547154

(2) 研究分担者
()

研究者番号 :

(3) 連携研究者
()

研究者番号 :

(4) 研究協力者
()