

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870965

研究課題名(和文)悪性胸膜中皮腫に対する新規ナフトピジル誘導体の抗腫瘍効果の判定

研究課題名(英文)Antitumor effect of newly synthesized naftopidil derivatives on malignant pleural mesothelioma.

研究代表者

菅野 武史 (KANNO, TAKESHI)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20434946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：悪性胸膜中皮腫に対する新規抗ガン剤候補化合物のスクリーニング、およびその抗腫瘍効果について検討した。候補化合物として新規ナフトピジル誘導体21化合物の中から、悪性胸膜中皮腫細胞株に対して最も細胞死誘導効果を有するHUHS1015をスクリーニングした。また、悪性胸膜中皮腫モデルマウスに対し、HUHS1015は悪性胸膜中皮腫の腫瘍体積を減少させた。これらの研究成果から、HUHS1015は悪性胸膜中皮腫に対する新規抗ガン剤開発の基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We newly synthesized 21 naftopidil derivatives, and of them 1-[2-(2-methoxyphenylamino) ethylamino]-3-(naphthalene-1-yloxy)propan-2-ol (HUHS1015) most efficiently reduced cell viability for all the investigated malignant mesothelioma cell lines NCI-H28, NCI-H2052, NCI-H2452, and MST0-211H. HUHS1015 clearly suppressed tumor growth in mice inoculated with NCI-H2052 cells. Taken together, the results of the present study indicate that HUHS1015 could be developed as an effective anticancer drug for treatment of malignant pleural mesothelioma.

研究分野：生理学

キーワード：悪性胸膜中皮腫

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 悪性胸膜中皮腫は、アスベストへの曝露が発症の要因となることが示唆されている、極めて進行が早い潜行性のガンである。悪性胸膜中皮腫を早期に発見する有効なガンマーカーが少なく、治療を開始する段階ですでにガンが進行している症例が多い。進行した悪性胸膜中皮腫は肺全体に広がっており、外科的手術が適用できない症例では、抗ガン剤による治療がおこなわれている。

(2) しかしながら、悪性胸膜中皮腫に対して現在用いられる既存の抗ガン剤による治療では良好な治療成績は挙げられておらず、1年生存率が約50%、2年生存率が約20%とガンのなかでも予後が非常に悪い疾患である。このため、悪性胸膜中皮腫に対する革新的な抗ガン剤の開発が強く望まれている。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究代表者は悪性胸膜中皮腫に対する新規抗ガン剤の候補化合物として、21種類のナフトピジル誘導体を開発した。ナフトピジルは、ヒト膀胱ガン細胞株、ヒト前立腺ガン細胞株、ヒト腎臓ガン細胞株に対して細胞死を誘導する作用をもつことが示唆されている。ナフトピジルより強力な細胞死誘導作用をもつ化合物を探索する目的で、ナフトピジル誘導体の開発をおこなった。

(2) これらの新規化合物の中で、悪性胸膜中皮腫細胞株に対して細胞死(アポトーシス)誘導作用をもつ化合物を培養細胞系でスクリーニングし、悪性胸膜中皮腫モデルマウスに対して抗腫瘍効果および生存率延長効果があるのか、さらに化

合物自体の毒性の有無を検討することが、本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

(1) ナフトピジル誘導体の悪性胸膜中皮腫細胞株に対する細胞死誘導効果を、細胞生存率を測定することによりスクリーニングした。

(2) 最も有効な細胞死誘導作用をもつ化合物について、悪性胸膜中皮腫モデルマウスに投与し、腫瘍サイズの縮小、およびマウスの生存率を比較することにより検討した。

## 4. 研究成果

(1) 21種類のナフトピジル誘導体の中で、最も悪性胸膜中皮腫細胞株に対して細胞死誘導効果を有するのは HUHS1015 であった(図1)。

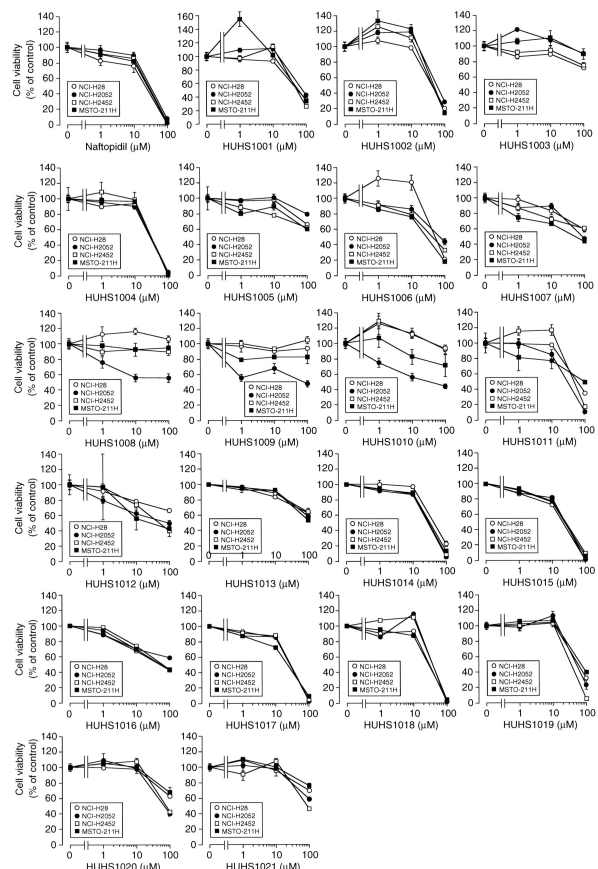


図1 細胞生存率によるスクリーニング

(2) HUHS1015 を悪性胸膜中皮腫モデルマウスに腹腔内投与すると、生理食塩水投与群 (Control) と比較し顕著な腫瘍体積の減少を認めた (図 2a)。また、悪性胸膜中皮腫モデルマウスの生存率に対しては、両群ともに 100% であり差は確認されなかった (図 2b)。

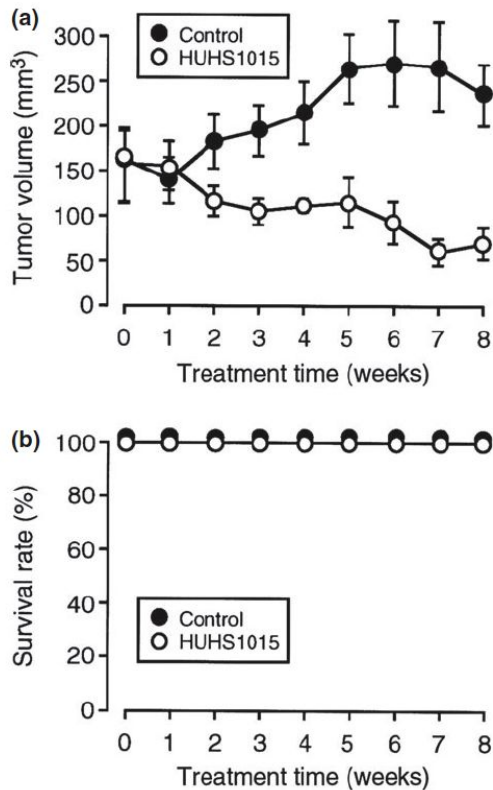


図 2 モデルマウスにおける抗腫瘍効果

(3) 以上の研究成果から、ナフトピジル誘導体 HUHS1015 は悪性胸膜中皮腫に対し有効であることが示唆された。これらの結果から、HUHS1015 は悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療の戦略的基盤となり得ることが期待される。

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)

Kanno T, Tanaka A, Shimizu T, Nakano T, Nishizaki T.

1-[2-(2-Methoxyphenylamino)ethylamino]-3-(naphthalene-1-yloxy)propan-2-ol as a potential anticancer drug. *Pharmacology* 査読有 2013;**91**:339-345.

Kaku Y, Nagaya H, Tsuchiya A, Kanno T, Gotoh A, Tanaka A, Shimizu T, Nakao S, Tabata C, Nakano T, Nishizaki T. Newly synthesized anticancer drug HUHS1015 is effective on malignant pleural mesothelioma. *Cancer Science* 査読有 2014;**105**:883-889.

[学会発表](計2件)

菅野 武史, 西崎 知之. 新規ナフトピジル類似体 HUHS1015 による悪性胸膜中皮腫細胞に対するアポトーシス誘導作用. 第 91 回日本生理学会大会 2014年3月17日 鹿児島大学郡元キャンパス (鹿児島県・鹿児島市)

菅野 武史, 賀来 佳子, 土屋 綾子, 西崎 知之. 新規抗ガン剤 HUHS1015 は悪性胸膜中皮腫細胞に対して有効である. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014年9月26日 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

[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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

菅野 武史 (KANNO Takeshi)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：20434946

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし