

金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成 21年 4月 30日提出

対象研究テーマ：胃がんマウスモデルを用いた新規薬物の薬効評価に関する研究

研究期間： 2008年11月1日～2009年3月31日

研究題目 胃がんマウスモデルを用いた新規クルクミン誘導体の抗腫瘍活性の評価

研究代表者 柴田浩行

研究成果の概要：

1. 胃がん発がんモデルマウス *K19-Wnt1/C2mE* マウスの作成、受け入れ。
2. 家族性大腸腺腫症モデルマウスを *Apc580D* を用いたクルクミンの安全性、腺腫形成抑制効果の検討

研究分野：新規抗腫瘍性薬剤の開発

キーワード：クルクミン、Wnt パスウェイ

1. 研究開始当初の背景

クルクミンはウコン（ターメリック）に含まれる黄色のスパイスである。クルクミンの作用メカニズムは非常に多岐にわたり、Wnt パスウェイを含む多くのがん関連分子を標的とする。しかし、クルクミンは血中への吸収性が悪いことや速やかに分解され、生体内での有用性が乏しい。申請者らはクルクミンの低毒性を維持したまま、抗腫瘍活性を増強させることを目指し、今日までに約 90 種類の抗腫瘍活性の増強した類縁体（スーパークルクミン）を系統的に合成した。スーパークルクミンは *in vitro* において β -catenin、K-ras、cyclinD1、c-Myc、ErbB2 などのがん遺伝子産物分解に関してクルクミンの 8 倍以上の活性を有することが確認されている。

2. 研究の目的

クルクミンは β -catenin の分解など Wnt シグナル系の抑制作用と抗炎症作用を持つことが知られている。新規に合成したクルクミン類縁体の中で *in vitro* で強い抗腫瘍活性を示した誘導体 GO-Y030 などは *in vivo* でも β -catenin の分解活性を確認し、また、元化合物であるクルクミンで確認されている抗炎症作用も併せ持つ可能性が高く、胃がんのモデルマウスである *K19-Wnt1/C2mE* マウスにおいて胃がんの発生を強力に抑えることを確認する。

3. 研究の方法

金沢大学がん研究所にて大島教授と打ち合わせを行った。その結果、胃がんの発がん

モデルマウスである *K19-Wnt1/C2mE* マウスは熊本大学の Center for Animal Resources and Development Database (CARD R-BASE) に登録されており、このルートから供給を受けることになった。しかし、マウスを東北大学の動物実験施設に移管するには凍結胚からのマウス作成、一定期間の隔離、検疫などのクリーンアップなど、その受け入れには 3 ヶ月以上の時間を要し、2009 年 3 月現在、胃がん発がんモデルマウスの受け入れがようやく可能になったところである。

そこで、この間を利用して *Apc580D* を用いたクルクミン誘導体 GO-Y030 の安全性と小腸の腺腫形成抑制効果の検討を行った。

4. 研究成果

0.5% (weight/weight) の GO-Y030 を餌に混入させ、1 日当たり、個体当たり 25mg の誘導体を 10 日間経口摂取させた。小腸腺腫は個数や大きさの半減、 β -catenin の染色性の改善などが認められ、*in vivo* における抗腫瘍活性を示した。

また、体重の他、肝機能や腎機能に与える影響も軽微である事が確認され、比較的安全に投与可能であることが示された。

以上の結果から、消化管腫瘍に対する治療効果を見る上で 1 日当たり、個体当たり 25mg の誘導体を 10 日間経口摂取させることになった。

今後、胃がんモデルマウス *K19-Wnt1/C2mE* マウスに対して同様の実験を行い、胃癌抑制効果について検討す

る予定である。

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 1 件)

Shibata H, Yamakoshi H, Sato A, Ohori H, Kakudo Y, Kudo C, Takahashi Y, Watanabe M, Takano H, Ishioka C, Noda T, Iwabuchi Y. : Newly synthesized curcumin analog has improved potential to prevent colorectal carcinogenesis in vivo. (*Cancer Science*, 100, pp956-960, 2009.)

[学会発表] (計 1 件)

2009 AACR 100th Annual Meeting, Denver, CO, U.S.A., 2009 April 18-22
“Therapeutic potential of newly synthesized curcumin analogs”
.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴田浩行

(2) 研究分担者

岩渕好治

山越博幸

工藤千枝子

(3) 本研究所担当者

大島正伸