

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659792

研究課題名(和文) ミセル化シスプラチン開発による新規頭頸部癌治療コンセプト

研究課題名(英文) Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma

研究代表者

吉崎 智一 (Yoshizaki, Tomokazu)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：70262582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円、(間接経費) 720,000円

研究成果の概要(和文)：ミセル化シスプラチンは、シスプラチンを内包したミセル化粒子として開発された。これは血中での安定性と癌細胞に特異的に集積するDrug Delivery Systemに基づく薬剤である。我々は、マウスモデルを用いて、ミセル化シスプラチンの頭頸部癌に対する有効性を検討し、従来のシスプラチンと同等の抗腫瘍効果を認め、さらに腎機能障害を軽減することを認めた。さらにミセル化シスプラチンのリンパ節転移制御能、リンパ移行性に関して検討し、従来のシスプラチンに比べてリンパ移行性が高く頸部リンパ節転移制御に有用であった。

研究成果の概要(英文)：Cisplatin (CDDP) has been a key drug for chemotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Nephrotoxicity is one of its adverse reactions. To increase its antitumor effects and reduce such toxicity problems, polymeric micelles carrying CDDP (NC-6004) have been developed. This study was designed to evaluate the efficacy and safety of NC-6004. To investigate the antitumor and nephrotoxic effects of NC-6004, nude mice bearing OSC-19 were administered drugs. Both drugs showed equivalent antitumor effects. Mice with CDDP developed renal cell apoptosis; however, those injected with NC-6004 were almost free of renal cell injury. Moreover, in an orthotopic tongue cancer model, NC-6004 reduced the rate of lymph node metastasis to lower than that with CDDP. In conclusion, considering the potential advantages, NC-6004 represents a significant structural improvement in the development of a platinum complex.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科

キーワード：頭頸部癌 シスプラチン ミセル

1. 研究開始当初の背景

- 1) 頭頸部癌の治療は外科治療や放射線治療などの局所療法と、全身療法である化学療法に分類される。局所療法は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。
- 2) 頭頸部癌の局所制御率向上に化学放射線療法が有効である。そのキードラッグはシスプラチンである。いわゆる抗がん剤開発はドセタキセルを最後に今後は分子標的薬へと移行している。現実にはシスプラチンを凌駕する抗がん剤も分子標的薬も存在しない。
- 3) 新規分子標的薬開発が隆盛を極め、新規抗がん剤開発がストップしている今日、既存の抗がん剤の抗腫瘍効果を増強し副作用を軽減した第二世代抗がん剤の開発は、もっとも実効が期待できる研究分野である。近年ナノテクノロジー進歩に伴い東京大学工学部において**ミセル化シスプラチン (NC-6004)**が開発された。

2. 研究の目的

本研究ではNC-6004を用いて、従来のシスプラチンと比較し頭頸部癌での臨床応用に向けた基礎的研究の確立を目指す。以下に述べるように頭頸部癌細胞株、ヌードマウスを用いて、抗腫瘍効果、腎機能障害などの有害事象について検討する。また頭頸部癌での予後不良因子の一つであるリンパ節転移についても、リンパ節転移モデルマウスも用いて比較検討する。

3. 研究の方法

ヌードマウスに移植した舌癌細胞株モデルを用いてシスプラチンとミセル化シスプラチンの抗腫瘍効果と腎機能などの有害事象について比較検討した。また舌癌細胞株(OSC-19)をヌードマウス舌に移植、頸部リンパ節転移モデルを作成した。シスプラチン、ミセル化シスプラチンを腫瘍周囲粘膜に局注した。移植後35日目に頸部リンパ節転移の有無を評価した。同様の実験系で、薬剤投与後頸部リンパ節内のプラチナ濃度を継続的に測定した。

4. 研究成果

頭頸部癌細胞株(HSC-2, HSC-3, OSC-19, OSC-20)に薬剤添加後の細胞増殖抑制効果を測定。2剤とも invitro において同等の細胞増殖抑制効果を示した。続いて舌癌細胞株OSC-19をヌードマウスに移植後、薬剤を10mg/kgでweekly投与。4週後に抗腫瘍効果、血中BUN、Crを測定。2剤の抗腫瘍効果は有意差なかったが(図1)、BUN、Crはシスプラチンで有意に高い値を示した(図2)。以上から、頭頸部癌においてもミセル化シスプラチンは従来のシスプラチンと同等の抗腫瘍効果を有しつつ、有害事象を抑えることができた。

リンパ節転移についての実験では、ミセル化シスプラチン投与群(12.5%)ではコントロール群(87.5%)、シスプラチン投与群(37.5%)に比べて有意に頸部リンパ節転移を抑制した。薬剤投与後のリンパ節内プラチナ濃度に関してもミセル化シスプラチンがシスプラチンに比べ高く、リンパ移行性が高いことが判明した。(図3,4)

図1 抗腫瘍効果

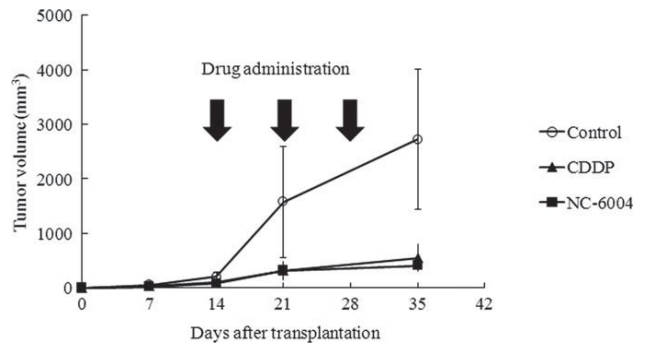


図2 腎機能障害

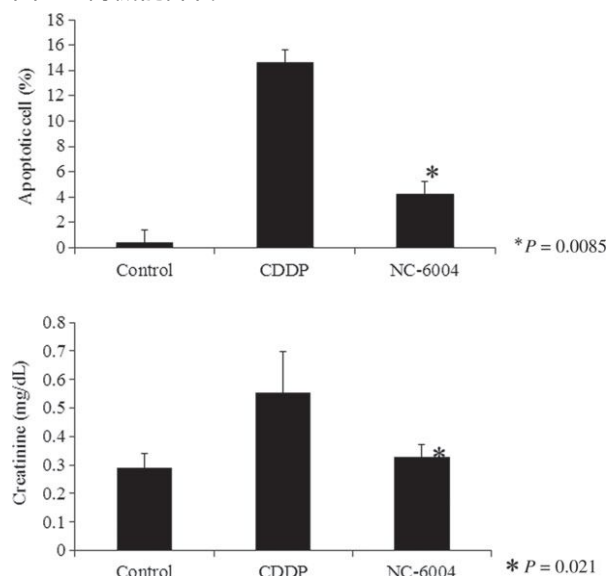


図3 リンパ節内プラチナ濃度

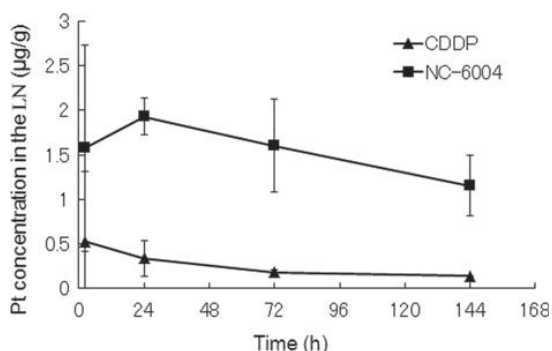
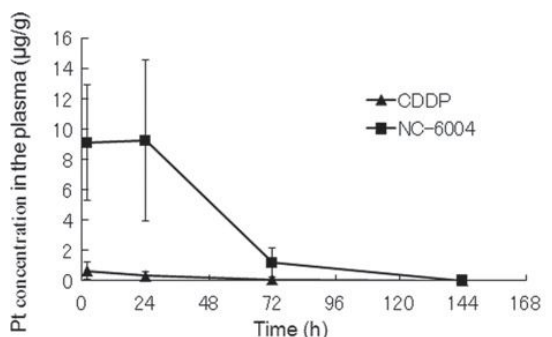
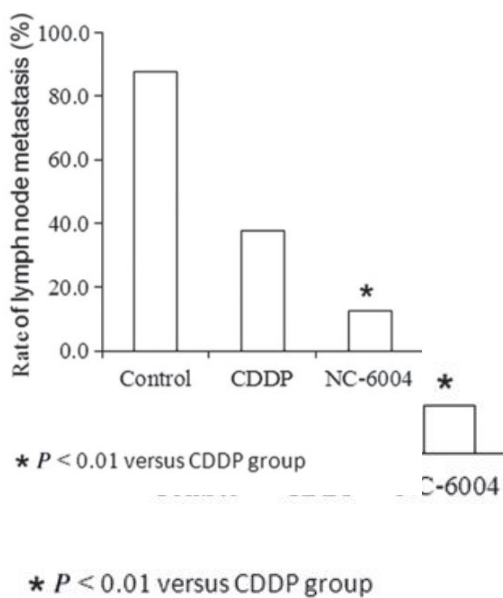


図4 リンパ節転移



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. Endo K, Ueno T, Kondo S, Wakisaka N, Murono S, Ito M, Kataoka K, Kato Y, Yoshizaki T. Tumor-targeted chemotherapy with the nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 2013 Mar;104(3):369-74 査読有

2. 遠藤一平、上野貴雄、辻亮、近藤悟、脇坂尚宏、室野重之、吉崎智一 「口腔癌のセンチネルリンパ節生検術と薬物療法展望」耳鼻咽喉科展望 2013.56 巻5号 329-331 査読有

[学会発表](計 4件)

1. 遠藤一平、上野貴雄、辻亮、近藤悟、脇坂尚宏、室野重之、吉崎智一 「頸部リンパ節転移に対する高分子ミセルを用いた薬物療法の検討」第37回日本頭頸部癌学会 2013/6/13 東京

2. K Endo, T Ueno, S Kondo, N Wakisaka, S Murono, T Yoshizaki Tumor-targeted and translymphatic chemotherapy by novel nanopolymer-based drug NC-6004 for oral squamous cell carcinoma 20th IFOS World Congress Seoul, Korea 2013/6/1

3. 遠藤一平 吉崎智一 「シスプラチン内包ミセルによる頭頸部癌治療」第71回日本癌学会 2012/9/19 札幌

4. 遠藤一平、上野貴雄、辻亮、近藤悟、脇坂尚宏、室野重之、吉崎智一 「口腔癌のセンチネルリンパ節生検術と薬物療法の展望」第14回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会 2012/11/3 東京

[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 吉崎 智一  
(YOSHIZAKI tomokazu)

金沢大学 医学系 教授

研究者番号：70262582

(2)研究分担者 遠藤 一平  
(ENDO kazuhira)

金沢大学 大学病院 助教

研究者番号：30547154

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：