

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11227

研究課題名(和文) ミセル化パクリタキセルによる頭頸部癌次世代治療戦略と薬剤耐性克服への応用

研究課題名(英文) Bone invasion-targeted chemotherapy with a novel anionic platinum complex (3Pt) for oral squamous cell carcinoma

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：シスプラチンは骨浸潤した腫瘍に対する制御が悪く、腎機能障害が問題である。こうした背景からシスプラチンにリン酸基をつけ電荷型にした薬剤が開発された(3Pt)。頭頸部癌細胞株を用いて、3Ptとシスプラチンの抗腫瘍、腎機能障害について検討した。頭頸部癌移植モデルマウスを用いた検討では、両者の薬剤は抗腫瘍効果については同等であった。また3Ptが腎機能障害が軽減していた。さらに舌癌細胞株を下顎骨に移植したモデルマウスにおいて3Pt投与群がコントロール群やシスプラチン群に比べて、下顎骨の骨破壊の抑制効果が高かった。3Ptは骨浸潤のあるような腫瘍において高い抗腫瘍効果と腎機能障害の軽減が図れる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌における化学放射線療法は臓器温存の観点からも手術と並んで重要な標準療法の一つである。分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤など多くの薬剤が開発される現在においてもシスプラチンがキードラッグの一つである。しかし骨浸潤に対する抵抗性、多くの有害事象が臨床的に問題となっている。こうした背景からdrug delivery systemの観点から、本研究ではリン酸化イオンを結合したシスプラチン(3Pt)を用いて頭頸部癌における有用性を検証した。今回の基礎研究に基づき特に、骨浸潤した症例での有用性が確認できた。今後は本薬剤のヒトにおける安全性、有効性の検証し頭頸部癌治療におけるブレイクスルーとなる

研究成果の概要(英文)：Cisplatin (CDDP) is an important drug for chemotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. To increase its antitumor effect on bone invasion and reduce toxicity problems, anionic Pt complex (3Pt) has been developed. The present study aimed to characterize the basis of the cytotoxicity of the novel platinum complex 3Pt in comparison with that of CDDP. Both 3Pt and CDDP showed equivalent antitumor effects in vivo. Mice injected with CDDP developed renal cell apoptosis; however, those injected with 3Pt were almost free of renal cell injury. In addition to similar in vivo antitumor effects, 3Pt decreased the volume of bone resorption compared to that with CDDP in a bone invasion model using OSC-19. In conclusion, considering the potential advantages in terms of noticeable antitumor activity on bone invasion and reduced nephrotoxicity, 3Pt represents a significant improvement in the development of bone-targeting platinum drug

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：頭頸部癌 シスプラチン drug delivery system

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シスプラチンは頭頸部癌治療におけるキードラッグの一つである。特に腎機能障害、骨浸潤に対する抵抗性など臨床的な問題がある。こうした背景から金沢大学薬学部でシスプラチンにリン酸基イオンをつけ電荷型にした薬剤が開発された(3Pt)。

2. 研究の目的

本研究では電荷型シスプラチン(3Pt)の頭頸部癌における有用性を、頭頸部癌細胞株を用いて検証することを目的とした

3. 研究の方法

頭頸部癌細胞株(OSC-19)を用いてシスプラチン、3Ptの抗腫瘍効果、腎機能障害について検証した。

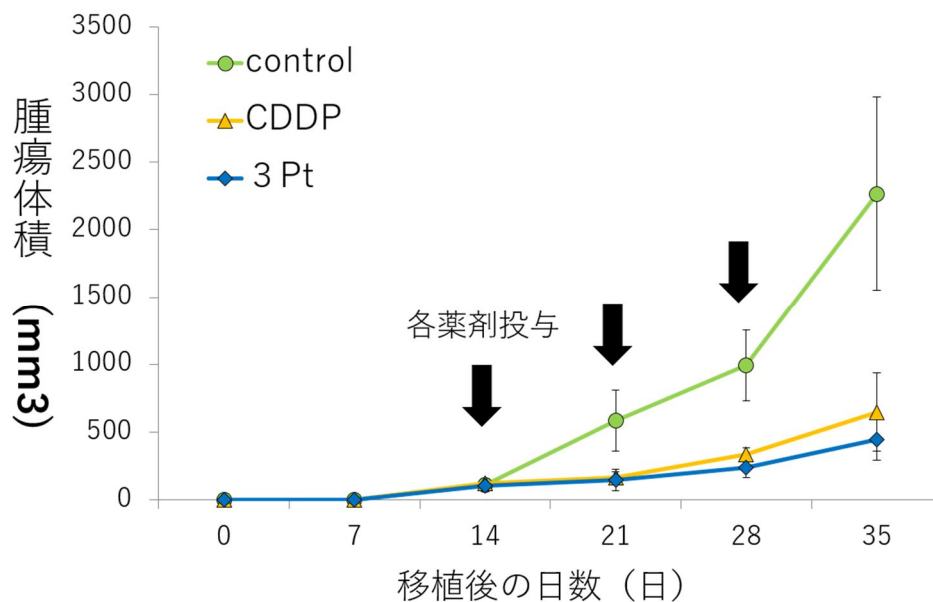
in vitro, in vivoにおける両薬剤の抗腫瘍効果の検証

マウスにおける両薬剤の腎障害の検証

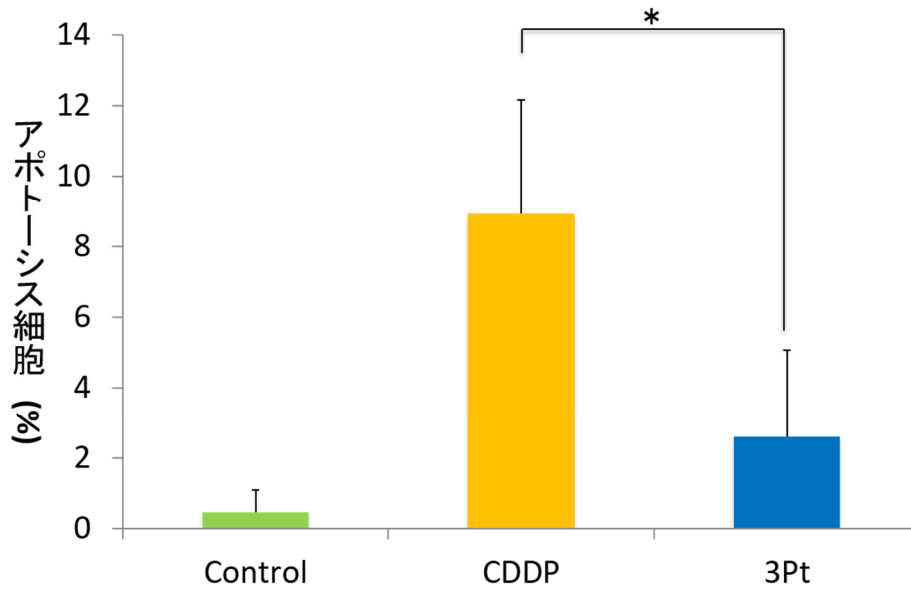
マウス骨浸潤モデルにおける薬剤の効果検証

4. 研究成果

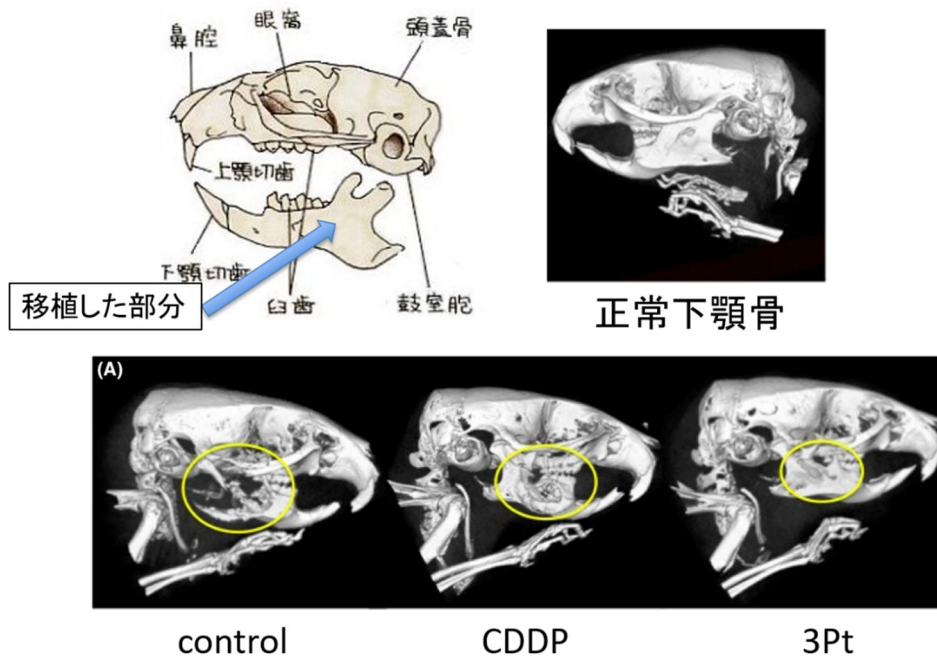
in vitroにおける薬剤の抗腫瘍効果に関しては、シスプラチンが3Ptより優位に高かった。しかし、マウス背部皮下に移植したモデルマウスにおける検証では両薬剤に抗腫瘍効果に差はみられなかった。下図



さらに頭頸部癌移植モデルマウスにシスプラチン、3Pt を投与し、その後腎臓切片を用いてアポトーシスを検証した。その結果 3Pt ではシスプラチンに比べて有意に腎障害が抑制されていた。



最後に、骨浸潤について頭頸部癌をヌードマウス下顎骨に移植したモデルマウスを作成し薬剤の抗腫瘍効果を検証した。3Pt 投与群は、コントロール群、シスプラチン投与群に比べて下顎骨の破壊程度が優位に抑制されていた。



以上の結果から電荷型シスプラチン(3Pt)の頭頸部癌に対する有用性(骨浸潤における効果、腎機能障害軽減)を証明することができた

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kasahara Y, Endo K, Ueno T, Ueno H, Moriyama-Kita M, Odani A, Yoshizaki T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Bone invasion-targeted chemotherapy with a novel anionic platinum complex (3Pt) for oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3288-3295
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤 一平
2. 発表標題 DDS製剤の現状と頭頸部癌治療への展開
3. 学会等名 第41回日本頭頸部癌学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考