

平成 30 年 9 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20234

研究課題名(和文)電荷型白金抗癌剤による頭頸部癌新規治療戦略の基礎研究

研究課題名(英文)Fundamental research on novel therapeutic strategies for head and neck cancer using charged platinum anticancer drug

研究代表者

笠原 善弥 (Kasahara, Yoshiya)

金沢大学・附属病院・医員

研究者番号：00707573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：金沢大学薬学部にて開発された1Pt(カチオン型シスプラチン)と3Pt(アニオン型シスプラチン)という2つの新規薬剤の頭頸部癌細胞株に対する効果を従来のシスプラチンと比較した。in vitroでは1Pt、3Pt共にシスプラチンと比較してIC50は高く、シスプラチンより抗腫瘍効果は低かった。対してin vivoではシスプラチンと比較して同等からやや良い結果となった。腎障害の程度はシスプラチンと比較して低かった。体内動態では3Ptはシスプラチンと比較して24hr時点での骨へ3倍以上の集積を示した。また骨浸潤モデルでは骨浸潤癌に対して浸潤を抑制する結果を示した。

研究成果の概要(英文)：The effect of two novel drugs, 1 Pt (cationic cisplatin) and 3 Pt (anionic cisplatin) developed in Kanazawa University School of Pharmacy, on head and neck cancer cell lines was compared with conventional cisplatin. IC50 was higher in cisplatin than in cisplatin in both 1Pt and 3Pt in vitro, and the antitumor effect was lower than that of cisplatin. In comparison with cisplatin in vivo, the results were slightly better than those of cisplatin. The degree of kidney damage was lower than that of cisplatin. In the body kinetics 3Pt showed more than 3 times more accumulation in bone at 24 hr compared to cisplatin. In addition, in the bone invasion model, it showed a suppression of invasion against bone invasive cancer.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：電荷型シスプラチン DDS

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。そのキードラッグはシスプラチンである。
- 2) 頭頸部癌の中で、口腔癌や鼻副鼻腔癌、外耳道癌は周囲を骨に囲まれており腫瘍の増大に伴いしばしば骨浸潤を伴う。特に口腔癌は頭頸部癌の中で一番頻度が高い。その中で顎骨浸潤例は顎骨非浸潤例に比べて有意に予後不良であり (60% vs 81%, 5年疾患特異的生存率) (Shaw et al. Head and Neck 2004) さらに骨浸潤は独立した予後因子である (Brown et al. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1995)。このように骨浸潤を伴う頭頸部癌はシスプラチン併用の化学放射線療法に抵抗性である。
- 3) 近年、新規開発された**アニオン型シスプラチン(3Pt)**は従来のシスプラチンを電荷型にすることで、腎毒性をなくすことに成功したばかりか、その構造上、リン酸基が骨成分に高吸着性を示すため、整形外科領域の基礎実験にて骨肉腫に効果が示されている (Igarashi et al. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2015)。骨浸潤した頭頸部癌にも効果が期待される。

2. 研究の目的

本研究では3Pt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骨浸潤についても、下顎骨浸潤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)をヌードマウス咬筋に移植、下顎骨浸潤モデルを作成した。シスプラチンおよび3Ptを投与した。薬剤投与後の血漿および骨のプラチナ濃度を継時的に測定した。

4. 研究成果

頭頸部癌細胞株 (OSC-19, OSC-20) に薬剤添加後の IC50 を測定。3Pt は in vitro においてはシスプラチンと比較して弱い細胞増殖抑制効果を示した (図 1)。続いて舌癌細胞株 OSC-19 をヌードマウスに移植後、薬剤を 5mg/kg で weekly 投与。4 週後に抗腫瘍効果、2 剤の抗腫瘍効果は有意差がなかった (図 2)、薬剤を 10mg/kg で投与、4 週後に腎障害を測定した。腎細胞障害率はシスプラチンで有意に高い値をしめした (図 3)。以上から、頭頸部癌においても 3Pt 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。

骨浸潤についての実験では、3Pt 群ではコントロール群、シスプラチン投与群に比べて有意に骨浸潤体積を抑制した。薬剤投与後の骨内プラチナ濃度に関しても 3Pt がシスプラチンに比べ高く、骨集積性が高いことが判明した。(図 4,5)

図 1 in vitro 抗腫瘍効果 (IC50)

Cell line	IC <sub>50</sub>			
	48 h		72 h	
	CDDP	3Pt	CDDP	3Pt
OSC-19	19.4	53.6	17.4	47.6
OSC-20	8.0	17.3	19.1	39.2

図 2 抗腫瘍効果

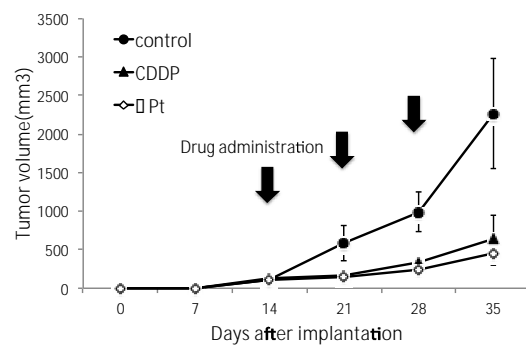


図 3 腎機能障害

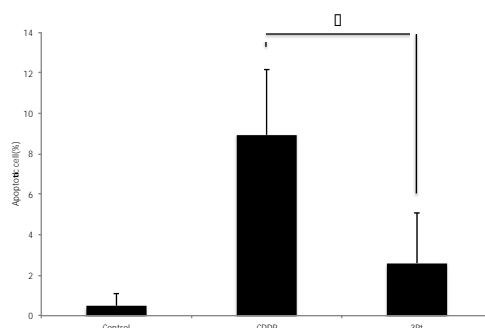


図4 抗骨浸潤

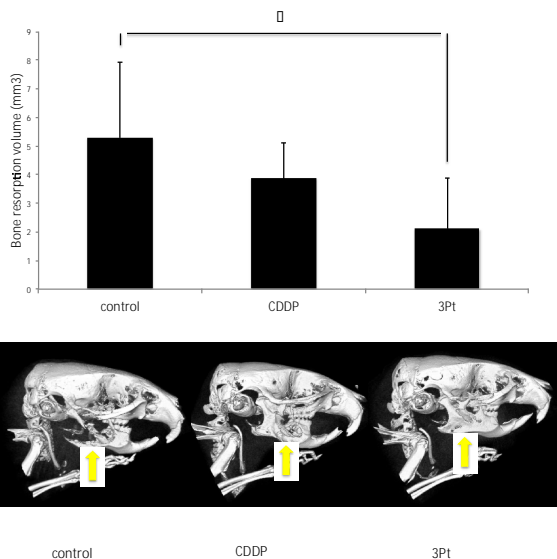
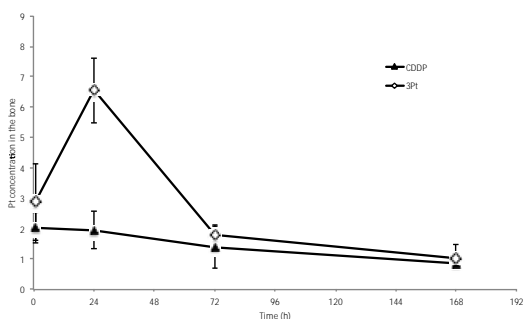


図5 骨プラチナ濃度



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 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) Yoshiya Kasahara, Kazuhira Endo, Takahiro Ueno, Haruna Ueno, Makiko Moriyama-Kita, Akira Odani, Tomokazu Yoshizaki. Bone invasion-targeted chemotherapy with Novel Anionic Platinum Complex (3Pt) in the Treatment of oral squamous cell carcinoma. 第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.28 ~ 30)
- 2) Yoshiya Kasahara, Kazuhira Endo, Takahiro Ueno, Haruna Ueno, Makiko Moriyama-Kita, Akira Odani, Tomokazu Yoshizaki. Bone

invasion-targeted chemotherapy with Novel Anionic Platinum Complex (3Pt) in the Treatment of oral squamous cell carcinoma. 4th Congress of European ORL-HNS. October, 7-11, 2017, Barcelona, Spain.

- 3) 笠原善弥, 遠藤一平, 上野貴雄, 上野春菜, 吉崎智一. 新規開発イオン型シスプラチン (1Pt, 3Pt) による頭頸部癌治療戦略の開発. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会.(2017.5.18)〔図書〕(計 3 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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 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 笠原 善弥  
(KASAHARA yoshiya)  
金沢大学・附属病院・医員  
研究者番号：00707573

- (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 ( )