

令和2年3月26日

## 新たな卵巣がんの化学療法の開発へ！ ～ 葉酸修飾シクロデキストリンの有用性評価 ～

名古屋大学大学院医学系研究科ベルリサーチセンター産婦人科産学協同研究講座の 那波 明宏 特任教授、齊藤 伸一 客員研究者、同研究科産婦人科学の 吉川 史隆 教授、梶山 広明 准教授らの研究グループは、新たなドラッグキャリア<sup>※1</sup>である葉酸修飾シクロデキストリン (Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD) とパクリタキセル<sup>※2</sup>の複合体 (PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD) を用いて卵巣がんの腹膜播種<sup>※3</sup>モデルマウスにおける抗腫瘍効果の研究を行い、PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD がパクリタキセル単剤よりも高い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。また、PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD を投与したマウスでは好中球<sup>※4</sup>は減少しなかったことから、Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD による副作用が抑制されたことが示唆されました。さらには、Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD が標的化する分子としてプロトン共役葉酸トランスポーター<sup>※5</sup>を新たに見出しました。その結果、本研究では、ドラッグキャリアの有用性及び新たな標的分子が明らかになりました。

今回の研究成果は、卵巣がんに対する分子標的薬を用いた特異的な化学療法の開発及び臨床応用に向け、有益な知見となります。本研究成果は 2020 年 3 月 10 日に日本癌学会機関誌『Cancer Science』の電子版に掲載されました。

## ポイント

- 葉酸修飾シクロデキストリンが腹腔内に定着した卵巣がん細胞を特異的に標的化できることを明らかにした。
- 葉酸修飾シクロデキストリンで包摂したパクリタキセルを投与したマウスでは好中球は減少しなかった。
- 葉酸修飾シクロデキストリンがプロトン共役葉酸トランスポーター発現依存的に卵巣がんを傷つけることが分かった。

## 1. 背景

卵巣がんの化学療法に用いられるパクリタキセルは水に溶けにくいいため、溶剤を用いて溶解させますが、これが好中球を減少させる等の副作用を引き起こし、化学療法の治療効果を低下させる一因となっていました。環状オリゴ糖であるシクロデキストリンは、医薬品添加剤としての使用実績から生体に対する安全性が担保されていますが、分子の外周が親水性（水に溶けやすく）、内部空洞は疎水性（水に溶けにくい）という性質を有することから、近年、疎水性抗がん剤の安全な溶剤としても応用が期待されています。一方で、上皮性卵巣がんの多くで葉酸受容体 $\alpha^{*6}$ （FR $\alpha$ ）が発現していることが知られており、上皮性卵巣がんを特異的に標的化する物質として葉酸が注目を浴びています。今回の研究では、卵巣がん由来の細胞株を対象とし、シクロデキストリンの外周に葉酸を結合させた新たな化合物、葉酸修飾シクロデキストリン（Fol-c1- $\beta$ -CyD：図1）について、ドラッグキャリアとしての有用性を検討しました。

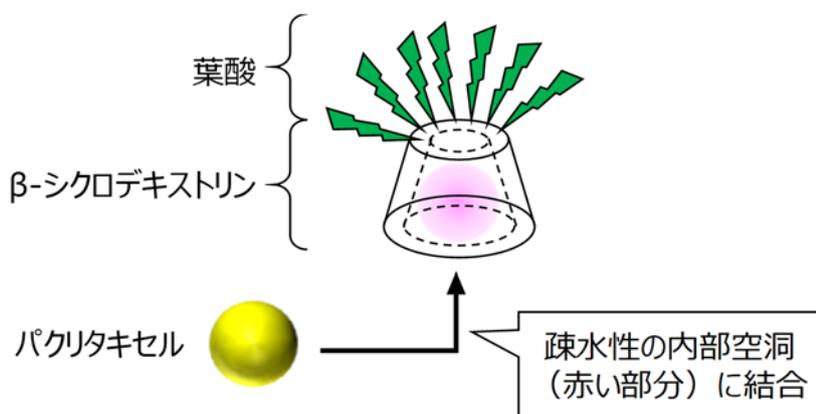


図1. 葉酸修飾シクロデキストリンとパクリタキセル

## 2. 研究成果

Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD を用いて溶解させたパクリタキセル (PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD) は、従来の標的である FR $\alpha$  が陽性の卵巣がん細胞株を傷つけましたが、その一方で、FR $\alpha$  が陰性/プロトン共役葉酸トランスポーター (PCFT) が陽性の卵巣がん細胞株も傷つけることが分かりました。

FR $\alpha$  陽性卵巣がん細胞株 (図 2 左)、FR $\alpha$  陰性/PCFT 陽性卵巣がん細胞株 (図 2 右) のそれぞれを腹腔内に定着させた卵巣がん腹膜播種モデルマウスに対し、生理食塩水、パクリタキセル (5 mg/kg)、または PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD (パクリタキセル含量はパクリタキセル投与群と等量に設定) を投与したところ、どちらの卵巣がん細胞株に対しても、PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD が最も強力に増殖を抑制することが示されました。卵巣がん腹膜播種モデルマウスに投与したのと同じ量の PTX/Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD、あるいは生理食塩水をそれぞれ健康なマウスに投与し、総血球数に対する好中球比率を測定しましたが、両者に有意な差はなく、Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD を溶剤とすることで副作用を抑えられることが示唆されました。

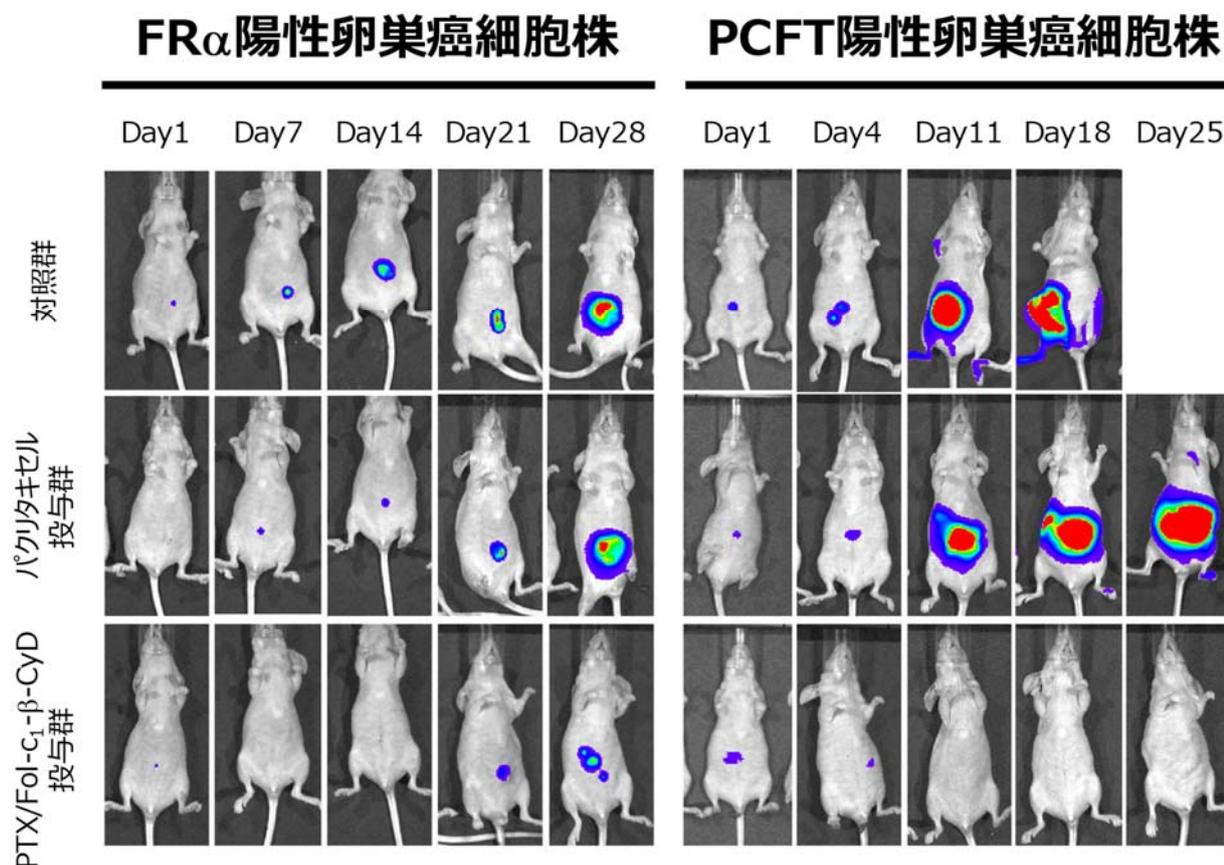


図 2. 腹膜播種モデルマウスにおける抗腫瘍効果の検討結果

## 3. 今後の展開

今回の研究において、Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD が腹膜播種を対象とした化学療法におけるドラッグキャリアとして有望である可能性が示唆されました。従来は、副作用の出現によって抗がん剤の投与量が制限され、それによって治療効果も低下してしまうという問題がありましたが、Fol-c<sub>1</sub>-β-CyD の使用によって改善されることが期待されます。

PCFT とがんの関係性は、最近になって急激に研究が進んでいます。PCFT の発現は、通常の組

織においては腸管内皮などに限局的ですが、がん組織においては、卵巣がん、肝がん、膵がん、悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌などの固形がんが発現していることが分かってきており、これらのがんへの適用も期待されます。

#### 4. 用語説明

※1) ドラッグキャリア：従来の化学療法で用いられる抗がん剤は、それ自体では特定の組織に対して作用する働きを持たないため、正常な組織に対しても毒性を示して、副作用の原因となります。抗がん剤などの治療薬を、意図した部位に効率的に届けるための運搬体をドラッグキャリアと言います。

※2) パクリタキセル：太平洋イチイの樹皮から精製された化合物で、細胞の分裂に必要なタンパク質の合成を止め、細胞を殺す作用があります。がん細胞は通常の細胞と比べて活発に分裂していますので、パクリタキセルは抗がん剤として使われています。

※3) 腹膜播種：腹膜内を覆う腹膜の表面にがん細胞が散布され、生着した状態のことを言います。卵巣がんでは、症例の40～50%が腹膜播種を含む転移のある状態で見つかるのですが、多数のがん細胞が“ばら撒かれた”状態となっているために手術ですべてを除去することは難しく、抗がん剤などによる化学療法が行われます。

※4) 好中球：白血球の一種で、外から侵入してきた異物を排除するはたらきをしています。抗がん剤は、活発に分裂する細胞に対する効き目が高いですが、白血球、赤血球、血小板などをつくっている骨髄細胞も分裂が盛んな細胞であるため、骨髄細胞が抗がん剤で攻撃されてしまうと、これらの血球が減少してしまい副作用が現れます。

※5) プロトン共役葉酸トランスポーター：葉酸受容体などと同様に葉酸輸送を担うタンパク質の一種です。低pH（酸性）環境下で葉酸輸送活性が高くなることが知られていて、腸の細胞が葉酸を吸収する時に働くことが知られています。

※6) 葉酸受容体 $\alpha$ ：葉酸輸送を担うタンパク質の一種で、正常な組織ではほとんど発現していない一方で、多くのがん細胞ではその発現が高くなっていることから、葉酸受容体 $\alpha$ を分子標的としたドラッグデリバリーシステムの研究開発が盛んに行われています。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cancer Science

論文タイトル：Folate-appended cyclodextrin carrier targets ovarian cancer cells expressing the proton-coupled folate transporter

著者：Shinichi Saito<sup>1,2</sup>, Yoshihiro Koya<sup>1,2</sup>, Hiroaki Kajiyama<sup>3</sup>, Mamoru Yamashita<sup>2</sup>, Fumitaka Kikkawa<sup>3</sup>, Akihiro Nawa<sup>\*1,2</sup>

所属：

1: Bell Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology Collaborative Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya, Japan

2: Bell Research Center for Reproductive Health and Cancer, Medical Corporation Kishokai, Nagoya, Aichi, Japan

3: Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Showa-ku,  
Nagoya, Japan

DOI : 10.1111/cas.14379

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Can\\_Sci\\_200310en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Can_Sci_200310en.pdf)