

水溶性プロドラッグ型抗がん剤 CMG の治療抵抗性大腸がんに対する抗腫瘍効果を解明 – 難治性がん治療薬の開発に期待 –

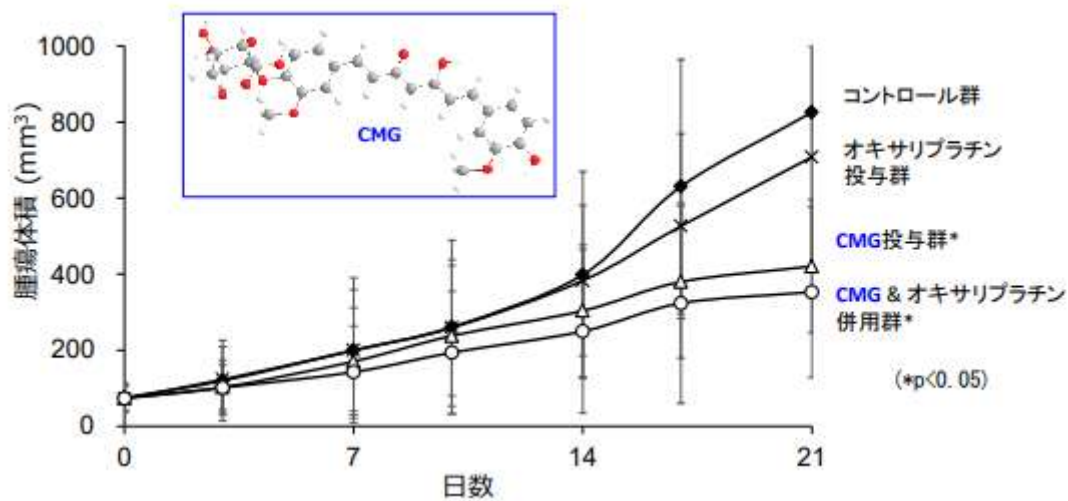
概要

京都大学医学研究科 金井雅史 特定准教授、京都大学大学院薬学研究科 掛谷秀昭 教授、株式会社セラバイオファーマらの研究グループは、大腸がんの標準治療薬オキサリプラチンが効かなくなった治療抵抗性大腸がんの動物モデルにおいて、水溶性プロドラッグ型クルクミン(CMG)が顕著な抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。

ショウガ科のウコンに含まれるポリフェノール化合物クルクミンは、がん、心臓病、アルツハイマー等に対する治療薬としての開発が期待されています。本研究グループはすでに、生体内において、クルクミンモノグルクロニド (CMG)がクルクミンのプロドラッグとして利用できることを証明しています。

一方、大腸がんの約 40%に認められている KRAS 遺伝子変異は、オキサリプラチンに対する治療抵抗性の要因であると考えられており、この治療抵抗性のメカニズムとして KRAS 遺伝子の変異による NF- κ B 経路の活性化が挙げられます。クルクミンは、この NF- κ B 経路及びプロテアソームなどを阻害することが報告されています。そこで研究グループは、オキサリプラチンに抵抗性を持つヒト結腸腺がん HCT116 細胞を移植したマウスゼノグラフトモデルにおいて、CMG の抗腫瘍効果を検討しました。その結果、CMG はオキサリプラチン投与により認められる体重減少、骨髄抑制、肝障害などを伴うことなく、顕著な抗がん活性を示すことが明らかになりました。また、CMG はオキサリプラチンと併用することで、相加的な抗がん効果を示し、オキサリプラチンの副作用を増強しないことも明らかになりました。

したがって、CMG は、NF- κ B 経路及びプロテアソームなどが異常に活性化された難治性がんなどに対して、安全性の高い治療薬としての実用化が期待されます。



図：CMG は治療抵抗性ヒト結腸がんマウスモデルにおいて抗腫瘍効果を示す

背景

ショウガ科のウコンに含まれるポリフェノール化合物クルクミンは、さまざまな生理作用が報告されており、がん、心臓病、アルツハイマー等に関する基礎研究及び臨床研究が行われています。しかし、クルクミン原末をそのまま摂取しても多くは腸管で吸収されないために、血液には移行せず肝臓を含む各種臓器での顕著な効果を期待できません。そこで研究グループは、クルクミンのバイオアベイラビリティ(生物学的利用能)の向上のために精力的な研究を行った結果、生体内において、クルクミンモノグルクロニド(CMG)がクルクミンのプロドラッグとして利用できることを証明しています(図 1、参考文献)。さらに、ヒト結腸腺癌 HCT116 細胞を移植したマウスゼノグラフトモデルにおいて、CMG は体重減少、骨髄抑制、肝障害などの副作用を伴うことなく、顕著な抗がん活性を發揮することも明らかにしています。

研究手法・成果

大腸がんの約 40%に認められている KRAS 変異は、抗がん剤オキサリプラチン療法に対する治療抵抗性の要因であると考えられており、この治療抵抗性メカニズムとして KRAS 変異による NF- κ B 経路の活性化が挙げられます。一方、クルクミンはこの NF- κ B 経路及びプロテアソームなどを阻害することが報告されています。そこで本研究では、オキサリプラチンに抵抗性を持つヒト結腸腺がん HCT116 細胞 (KRAS 変異, がん抑制遺伝子 p53 欠損)を移植したマウスゼノグラフトモデルにおける CMG の抗腫瘍効果を検討しました。

その結果、CMG は生体内においてクルクミンに変換され、KRAS 変異によって活性化された NF- κ B 経路を抑制し、オキサリプラチン投与により認められる体重減少、骨髄抑制、肝障害などを伴うことなく、顕著な抗がん活性を示すことが明らかになりました。また、

CMG はオキサリプラチンと併用することで、相加的な抗がん効果を示し、オキサリプラチンの副作用を増強しないことも明らかになりました。(図 2)

波及効果、今後の予定

研究グループはこれまでに、CMG を静脈投与することで、従来のクルクミン原末の経口投与と比較して、クルクミンが極めて高い血中濃度 (約 1,000 倍以上)を示すことを明らかにしています (参考文献)。さらに、今回、CMG がオキサリプラチン抵抗性大腸がんに顕著な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしました。クルクミンは NF- κ B 経路及びプロテアソームなどを阻害することが報告されていますので、CMG は両経路が異常に活性化された難治性がんなどに対して、安全性の高い治療薬としての実用化が期待されます。

論文情報

タイトル Curcumin β -D-glucuronide exhibits anti-tumor effects on oxaliplatin-resistant colon cancer with less toxicity in vivo

雑誌 Cancer Science

DOI : 10.111/cas.14383

日本語発表原文

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/200312_1.html

文 JST 客観日本編集部