

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、斉藤 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である葉酸修飾シクロデキストリン (Fol-c1- $\beta$ -CyD) とパクリタキセルの複合体 (PTX/Fol-c1- $\beta$ -CyD) を用いて卵巣がんの腹膜播種モデルマウスにおける抗腫瘍効果の研究を行い、PTX/Fol-c1- $\beta$ -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-c1- $\beta$ -CyD を投与したマウスでは好中球は減少しなかったことから、Fol-c1- $\beta$ -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-c1- $\beta$ -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。

## 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  $\alpha$  (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。

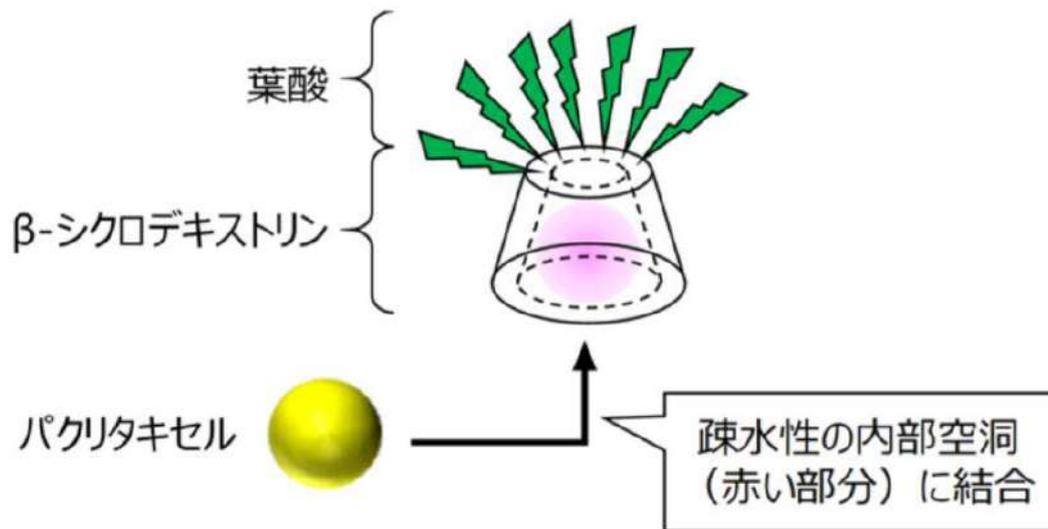


図1 葉酸修飾シクロデキストリンとたパクリタキセル

## 2. 研究成果

Fol-c1- $\beta$ -CyD を用いて溶解させたパクリタキセル (PTX/Fol-c1- $\beta$ -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-c1- $\beta$ -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-c1- $\beta$ -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/Folc1- $\beta$ -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-c1- $\beta$ -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。

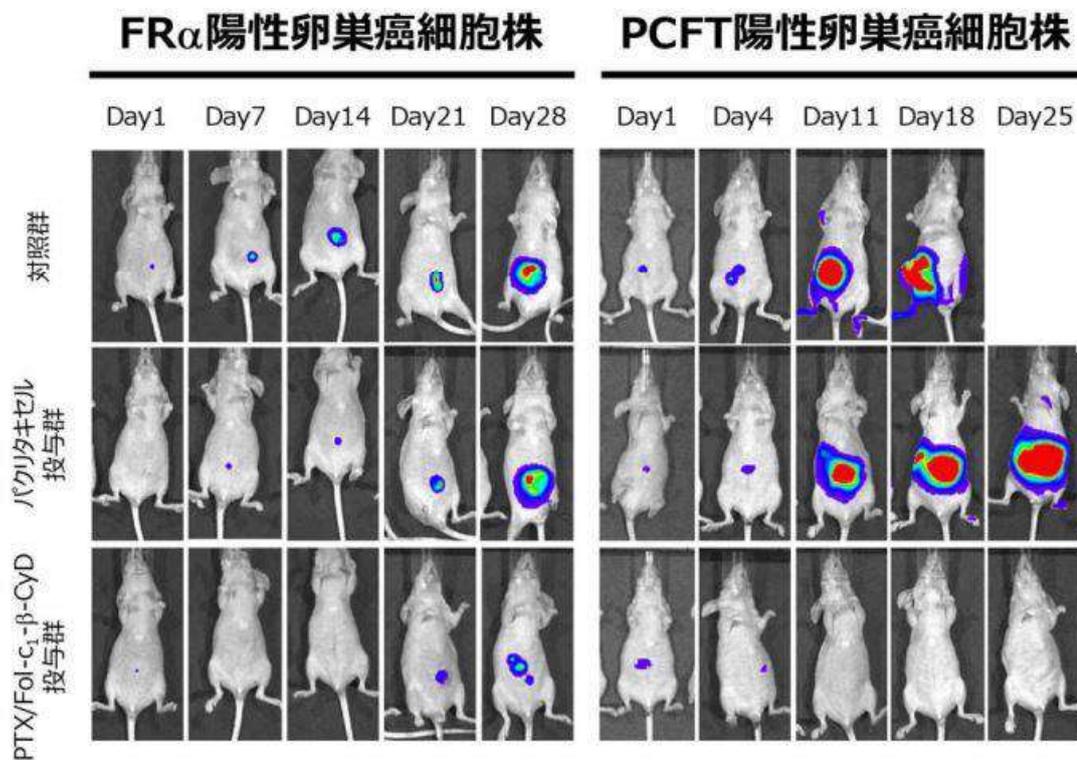


図2 腹膜播種モデルマウスにおける抗腫瘍効果の検討結果

### 3. 今後の展開

今回の研究において、Fol-c1-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-c1-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。

#### 論文情報

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

雑誌 Cancer Science

DOI : 10.1111/cas.14379

日本語原文

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/research/pdf/Can\\_Sci\\_200310.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Can_Sci_200310.pdf)

文 JST 客観日本編集部