

シスプラチンの低用量維持投与は抗腫瘍効果を増強する

～抗がん剤による炎症性変化を抑え、腫瘍血管を正常化する新たな治療法を提案～

ポイント

- ・ 抗がん剤の低用量維持投与方法が標準的な投与方法より治療効果が高くなることを証明。
- ・ シスプラチンの新たな投与方法の開発に貢献。
- ・ 尿路上皮癌患者の予後改善への寄与に期待。

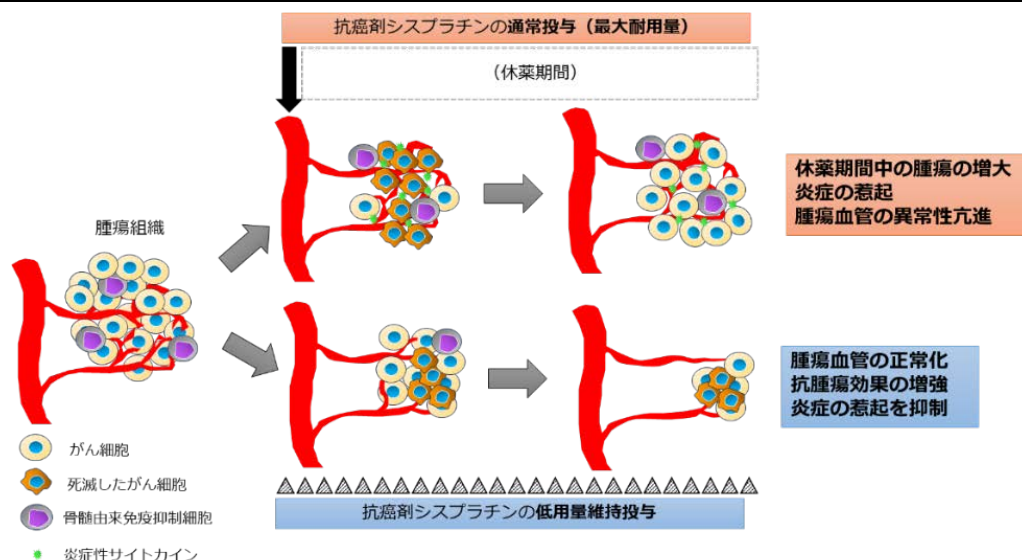
概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、間石奈湖助教、同大学大学院医学研究院の篠原信雄教授、菊地 央客員研究員、藤田医科大学医学部の樋田泰浩教授（元北海道大学病院准教授）らの研究グループは、抗がん剤であるシスプラチン^{*1}の低用量維持投与^{*2}が、標準治療である最大耐用量^{*3}による投与と比較して腫瘍組織の炎症性変化を抑制し、抗腫瘍効果を増強する可能性を示しました。

転移を伴う進行性尿路上皮癌は最も予後不良な癌の一つです。治療には抗がん剤、免疫チェックポイント阻害剤などが使われますが、長期の奏効が得られるケースは稀で、治療効果は不十分です。

研究グループは、これまで抗がん剤による炎症性変化が腫瘍血管の異常性をもたらし、治療抵抗性のメカニズムとなっていることを報告しています。そこで、抗がん剤による腫瘍組織内の炎症性変化を抑制することが、予後改善に繋がるのではないかと考えました。休薬期間を設けずに、低用量の抗がん剤を長期間に持続的投与する低用量維持投与は、血管新生を抑制することがこれまで報告されています。今回、マウス膀胱癌モデルを用いて各種抗がん剤を低用量維持投与したところ、シスプラチンの低用量維持投与により腫瘍組織の炎症性変化が抑制され、腫瘍血管の正常化とともに抗腫瘍効果が増強することが分かりました。本研究により、様々ながん治療に用いられている抗がん剤シスプラチンの低用量維持投与方法が効果的であることが示唆されました。

なお、本研究結果は2023年12月1日（金）、British Journal of Cancer 誌にオンライン公開されました。



【背景】

転移を伴う進行性尿路上皮癌は最も予後不良な癌の一つです。治療には抗がん剤、免疫チェックポイント阻害剤などが使われますが、長期の奏効が得られるケースは稀で、患者予後の十分な改善には至っておりません。

従来の抗がん剤治療は最大耐用量（maximum tolerated dose; MTD）による投与を基本としていますが、休薬期間中の再増大や薬剤による嘔吐、脱毛などの有害事象が問題となります。一方、休薬期間を設けず低用量の抗がん剤を長期間にわたり持続的に投与する低用量維持投与（low-dose metronomic; LDM）による抗がん剤治療法が、癌の増大に必要な血管新生を抑制し、癌細胞の増殖を阻止できる治療法として、近年提唱されています（Folkman et al. *Cancer Res.* 2000, Kerbel et al. *J Clin Invest.* 2000）。タキサン系の薬剤などを LDM 投与で用いることによる治療効果が検証され、一部臨床応用もされています。一方で、尿路上皮癌を含む様々な癌腫の抗がん剤として使用されているシスプラチンの LDM 投与を検証した報告はほとんどありません。研究グループは、これまで尿路上皮癌において抗がん剤投与により、腫瘍組織内で炎症性変化が生じ、それが腫瘍血管の異常性をもたらす治療抵抗性を引き起こしていることを見出しています（Kikuchi et al. *Cancer Res.* 2020）。

そこで研究グループは、抗がん剤の低用量維持投与が抗がん剤治療による腫瘍組織の炎症性変化を抑制し、良好な治療効果が得られるのではないかと考えました。そして、マウス膀胱癌モデルを用いて、LDM 投与のシスプラチンによる抗腫瘍効果を検証し、腫瘍微小環境に与える影響を解析しました。

【研究手法】

膀胱癌担がんマウスに、ゲムシタビン⁴+シスプラチンの MTD 投与とそれぞれの薬剤または両方の薬剤の LDM 投与による治療実験を行い、抗腫瘍効果及び腫瘍組織内の炎症性変化や腫瘍血管の状態を比較検討しました。

【研究成果】

コントロール群と比較して LDM のシスプラチン + MTD のゲムシタビン投与群が腫瘍増殖、骨転移を抑制しました（図 1）。また LDM のシスプラチン + MTD のゲムシタビン投与群の腫瘍組織では MTD のシスプラチン投与群と比較して IL-8、PTX3 など、炎症関連分子の発現が抑制されました。さらに、免疫組織学的解析により腫瘍血管が正常化され（図 2）、腫瘍組織内の骨髄由来免疫抑制細胞の動員、腫瘍間質の線維化も抑制され、腫瘍微小環境が正常化されることが示唆されました（図 3）。これらの結果より、シスプラチンの一回投与量を減らし投与頻度を上げる LDM 投与法が腫瘍間質の炎症性変化の抑制と抗腫瘍効果増強に繋がることが示されました。

【今後への期待】

今回、シスプラチンの低用量維持投与が炎症性変化の抑制、腫瘍血管の正常化とともに抗腫瘍効果を増強することが明らかになりました。これらのことより、シスプラチンを低用量維持投与で用いることで、より大きな治療効果が得られる可能性が示されました。さらに、低用量であるために副作用が軽減されることも期待されます。今回の結果はマウスモデルにおけるものであり、新しい治療法として実用化されるためには、今後、シスプラチンの低用量維持投与の有用性が臨床試験により検証されることが必要ですが、進行性尿路上皮癌患者の予後改善に寄与する治療法の一つとして期待されます。

論文情報

論文名 Low-dose metronomic cisplatin as an antiangiogenic and anti-inflammatory strategy for cancer (血管新生阻害と抗炎症作用をもたらすシスプラチン低用量維持投与法)

著者名 菊地 央^{1,2}、間石奈湖^{1,3}、Li Yu⁴、Zi Jia⁴、Cong Li¹、佐藤真珠美¹、武田 遼^{1,4}、石塚啓太¹、樋田泰浩^{5,6}、篠原信雄²、樋田京子^{1,3} (¹北海道大学遺伝子病制御研究所、²北海道大学大学院医学研究院、³北海道大学大学院歯学研究院、⁴北海道大学大学院歯学院、⁵藤田医科大学医学部、⁶北海道大学病院)

雑誌名 British Journal of Cancer (腫瘍学の専門誌)

DOI 10.1038/s41416-023-02498-2

公表日 2023年12月1日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子 (ひだきょうこ)

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

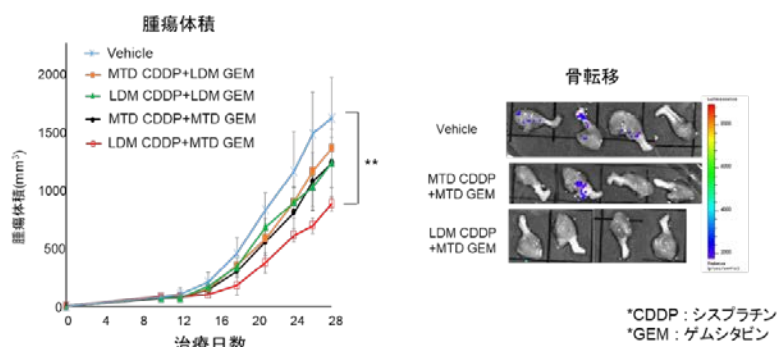


図1. LDM のシスプラチン+ MTD のゲムシタピン投与が腫瘍増殖、骨転移を抑制することを示す。

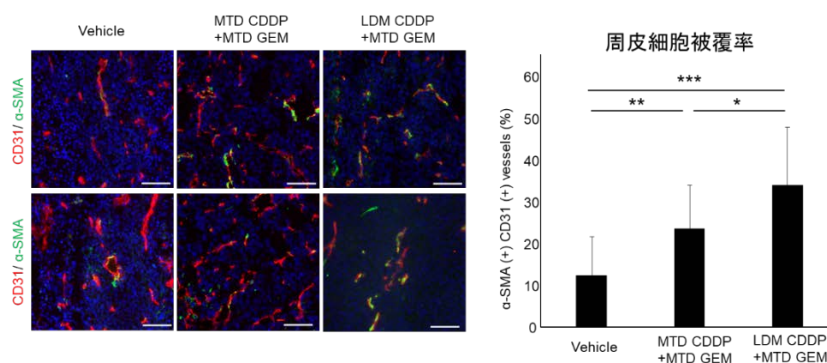


図2. LDM のシスプラチン + MTD のゲムシタピン投与により血管の正常化の指標である周皮細胞被覆率が上昇することを示す。

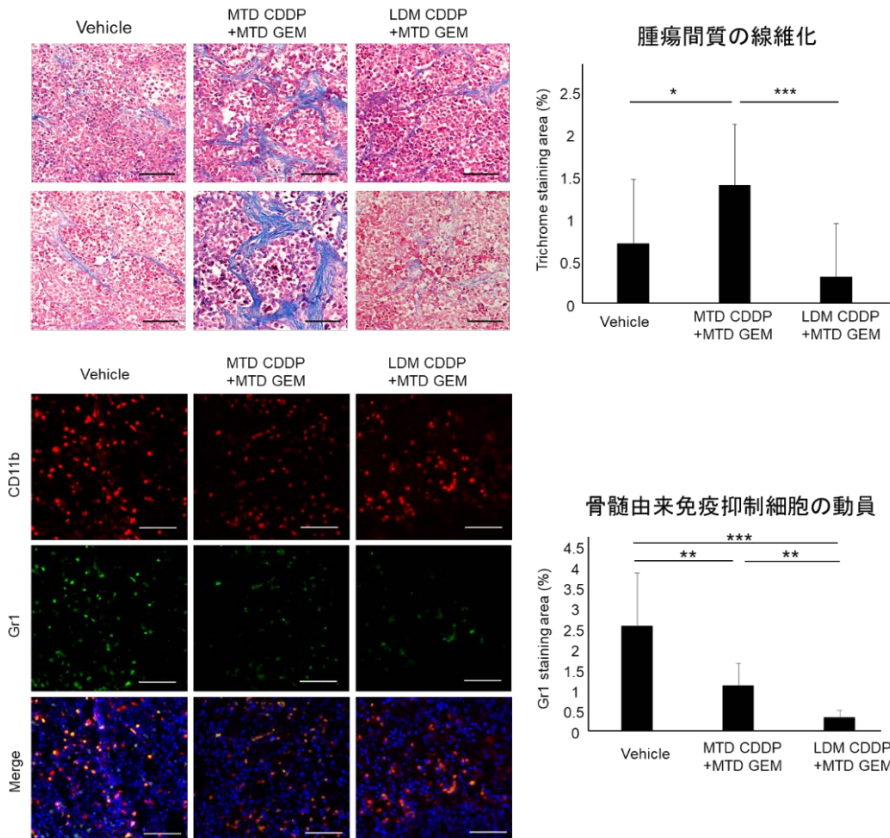


図 3. LDM のシスプラチン + MTD のゲムシタビン投与群において腫瘍組織内の骨髄由来免疫抑制細胞の動員及び腫瘍間質の線維化が抑制されていることを示す。

【用語解説】

- * 1 シスプラチン … DNA などの生体成分と結合して抗がん効果を発揮する抗がん剤。白金原子を持っていることから、抗がん剤の中では「白金製剤」に分類されている。
- * 2 低用量維持投与 … 休薬期間を設けずに長期間の低用量持続投与（low-dose metronomic; LDM）による抗がん剤治療法であり、癌の増大に必要な血管新生を抑制し、癌細胞の増殖を阻止できる治療法として提唱された。
- * 3 最大耐用量 … 抗がん剤は通常、有害事象が耐えられる範囲の中で最大量を投与することを基本としている。その量を最大耐用量（maximum tolerated dose; MTD）と称する。
- * 4 ゲムシタビン … 抗がん剤の一種。DNA 鎖に取り込まれ、別のヌクレオシドが一つ付くことにより、DNA 鎖を伸長停止させる。このことにより、アポトーシスが誘導され、抗がん効果を発揮する。