
高脂血症治療薬 Clofibrate の抗腫瘍剤
への応用を目指した基礎的研究

16591632

平成 16 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成 19 年 3 月

研究代表者 横山 良仁

弘前大学医学部講師

<はしがき>

私たちはヒト卵巣癌組織においてミトコンドリア内での β 酸化を触媒する carbonyl reductase (CR) の発現の低下が、癌の進展と後腹膜リンパ節転移に密接に関連していることを明らかにした (Umemoto M et al. Br J Cancer 85: 1032-1036, 2001)。CR は Prostaglandin (PG) E_2 を特異的に不活性化する PG 9-ketoreductase と同一である。私たちは β 酸化系酵素の欠如が、ラットの肝発癌過程に重要な役割を果たしていること (Yokoyama et al. Carcinogenesis 14: 393-398, 1993) や転移能の強いヒト未分化型肝癌で CR の発現が低下していることを報告した (Suto K et al. J Cancer Res Clin Oncol 125: 83-88, 1999)。PGE $_2$ はアポトーシスの抑制に働き腫瘍の増殖に重要な役割を果たすこと、また、血管新生を誘導して、腫瘍の転移・浸潤能の亢進に参与することが知られている。

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) は ligand-activated transcription factor としての核内ホルモンレセプターであり脂肪代謝の様々な target genes の発現を調節している。PPARs は PPAR- α 、PPAR- δ/β 、PPAR- γ の3つの subtype からなりヒト・マウス卵巣にも存在する。最近 PPARs の activators が発癌の抑制に働くという報告がある。PPAR- α の activator の一つである食物中 linoleic acid がげっ歯類の大腸、胃などの発癌・癌の進展を抑制した。筆者らは高脂血症治療薬でもあり PPAR- α の activator でもある Clofibrate (CF) をヒト培養卵巣癌細胞に添加すると CR 発現が増加することを認め、それとともにヒトの各種の癌の発生・進展に参与する可能性が指摘されている cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現が減少する結果を得た。

私たちはさらに Vascular endothelial growth factor (VEGF) family の VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D とリンパ管内皮に特異性の高い VEGF receptor (VEGFR)-3 の過剰発現は卵巣癌の進展・転移に関連する予後不良因子である結果を得た (Yokoyama Y et al. Br J Cancer 88: 237-244, 2003)。卵巣癌組織での CR の発現と VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-3 の発現は明らかに逆相関した。すなわち CR 発現が減少すると VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-3 は過剰発現した。

これらの研究成果は、PPAR- α activator である CF は PGE $_2$ を不活化する CR 発現の誘導を介して VEGF family の発現を抑える antiangiogenic factor として働き癌の進展を抑える可能性を強く示唆する。本研究ではこの推論を強固なものにするため、1) CR 高発現卵巣癌細胞、CR 発現欠如卵巣癌細胞を作製し in

in vitro での腫瘍細胞増殖の違いと in vivo での腫瘍形成・転移の違い、その時の VEGF subtype の発現、アポトーシスの程度、COX-2 発現、PG E₂ 濃度の基礎的データを集約する。2)ヌードマウスに様々な組織型の卵巣癌細胞を移植し、CF を経口投与させた場合の腫瘍抑制効果を観察する。臨床的側面から 3)CF 内服患者と非内服者の癌発生率を比較する。私たちは CF を癌に対する抗血管新生作用の面からの抗腫瘍剤として応用を目指しているが、本研究では以上の 3 点について明らかにすることを目的とする。

PPAR- γ の ligand である thiazolidinedione (経口血糖降下剤) や PGJ₂ などはアポトーシス誘導の面から癌との関係で盛んに研究されているが、PPAR- α の ligand に着目した研究は少ない。さらには PPARs と angiogenesis を結びつけて治療的観点から遂行された研究は例をみない。本研究において CF が antiangiogenic factor であるとともに腫瘍抑制効果が立証されれば、卵巣癌のみならずヒト悪性腫瘍において抗癌剤の作用とは違う性質の tumor dormancy therapy の candidate になる可能性がある。

研究組織

研究代表者：横山 良仁 (弘前大学医学部講師)

研究分担者：水沼 英樹 (弘前大学医学部教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	2,700,000	0	2,700,000
平成 17 年度	600,000	0	600,000
平成 18 年度	400,000	0	400,000
総計	3,700,000	0	3,700,000

研究発表

(1)学会誌発表

1. Yokoyama Y et al. Clofibrilic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor a ligand inhibits growth of human ovarian cancer. Mol Cancer Ther 2007; 6: 1379-1386.
2. Kudo T et al. Different susceptibility to peroxisome

proliferator-induced hepatocarcinogenesis in rats with polymorphic glutathione transferase genes. *Cancer Sci* 2006; 97: 703-709.

3. Yokoyama Y et al. Pharmacokinetic analysis of paclitaxel and carboplatin in a patient with advanced ovarian cancer during hemodialysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 437-439.
4. Kasai-Sakamoto A et al. A Case of cellulitis that complicated lymphedema of the lower limb and produced systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 419-421.
5. Yokoyama Y et al. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *Br J Cancer* 2006; 94: 1586-1591.
6. Marneros AG, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol* 2005; 167: 1451-1459.
7. Yokoyama Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with recurrent ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 531-532.
8. Yokoyama Y, et al. The potential and problems of screening for ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 241-243.
9. Sakamoto A, et al. Clinical implication of expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator activated-receptor γ in epithelial ovarian tumours. *Br J Cancer* 2004; 91: 633-638.
10. Yokoyama Y, et al. Asymptomatic intracardiac metastasis from a low-grade endometrial stromal sarcoma with successful surgical resection. *Gynecol Oncol*, 2004; 92: 999-1001.

(2) 口頭発表

1. Yokoyama Y, et al. Inhibitory Effect of Clofibric Acid, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor a Ligand on Human Ovarian Carcinoma Development 9th Meeting of the Hirosaki International Forum of Medicine Science November 10-11, 2005
2. 横山良仁他 Carbonyl reductase (CR) sense、CR antisense cDNA 導入卵巣癌細胞での VEGF family 発現の変化 日本産科婦人科学会総会 2004年4

月 10-13 日

3. 横山良仁 上皮性卵巣癌の進展に対する血管新生因子の関与：抗血管新生療法をめざして 日本産科婦人科学会北日本連合地方部会特別講演 2005 年 9 月 30 日
4. 横山良仁他 卵巣境界悪性腫瘍 135 例の後方視的臨床的検討 日本癌治療学会 2005 年 10 月 25-27 日
5. 横山良仁他 Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ligand である Clofibrilic acid の卵巣癌に対する抗腫瘍効果の検討 日本産科婦人科学会総会 2006 年 4 月 22-25 日
6. 横山良仁他 卵巣境界悪性腫瘍の長期予後と再発危険因子の検討 日本婦人科腫瘍学会 2006 年 7 月 20-22 日
7. 横山良仁他 Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ligand である Clofibrilic acid の卵巣癌に対する抗腫瘍効果の検討 日本癌治療学会 2006 年 10 月 18-20 日

研究成果による工業所有権の出願状況

工業所有権の名称：高脂血症治療薬クロフィブリン酸の抗腫瘍剤としての応用

発明者：横山良仁

権利者：弘前大学長

工業所有権の種類：特許権、出願中

出願年月日：2005 年 9 月 6 日