

P-15

ゴシユアルカロイド(evodiamine)による

癌転移の抑制

富山県薬事研究所

○小笠原勝、松原利行、鈴木英世

【目的】癌転移の成立を阻止する上で、癌細胞の移動能の阻害は殺細胞作用によらない新たな治療戦略として注目されつつある。本研究では、マウス結腸癌細胞株：colon26-L5 の移動能に対する阻害物質を天然物より探索し、著効を示した化合物について、マウスを用いた実験的肺転移モデルにおいてその効果を検討した。

【方法】癌細胞の移動能に及ぼす影響は、トランスウエルチャンバーにより評価した。フィルターの下面には予め fibronectin をコーティングし、癌細胞をチャンバーの上層に添加して、試料の存在下で 3 時間培養後、フィルターの下面に移動した細胞をクリスタルバイオレットにて染色、溶解し、590 nm における吸光度を測定した。癌細胞の増殖能に与える影響は、試料の存在下で 24-72 時間培養後、WST-1 試薬を添加して更に 2 時間培養した後、450 nm における吸光度を測定することで評価した。実験的肺転移は、マウスの尾静脈より癌細胞を接種後 14 日目に肺に形成された転移結節の数を実体顕微鏡下で計測することで評価した。

【結果】75 種類の天然化合物についてスクリーニングした結果、evodiamine が最も強い細胞移動阻害活性を示した(IC₅₀ 値：1.25 µg/ml)。この値は細胞増殖(24 時間培養)に対する evodiamine の IC₅₀ 値(25.1 µg/ml)の約 1/20 であった。一方、対照として用いた抗癌剤 (camptothecin, cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil)は癌細胞の移動能にほとんど影響を与えなかった。癌細胞を in vitro において evodiamine(10 µg/ml)で前処置した後、尾静脈より接種したところ、その肺転移結節形成は 70%抑制された。また、癌細胞を尾静脈より接種後 6 日目から evodiamine(10 mg/kg)を投与した結果、肺転移結節の数は 48%減少した。この抑制効果は cisplatin(2 mg/kg)の効果と同等であった。この実験期間中、マウスの体重は、cisplatin 投与群では正常体重に比べて最大約 6%減少したが、evodiamine 投与群では影響を受けなかった。

【考察および結論】evodiamine は癌細胞の移動能の阻害に基づく新規癌転移抑制剤の開発においてリード化合物に成り得ると考えられる。