

研究成果報告書の概要

講座等名	外科学講座	事業推進者名	海堀 昌樹
所属部門	①「代謝部門」②「がん部門」		
分担研究課題	①②誘導型一酸化窒素合成酵素発現を指標とした培養細胞および臓器障害モデル動物を用いた薬剤の保護効果とメカニズムの解析 ③肝細胞癌に対する抗癌剤内包 PCL (ポリカプロラクトン) ファイバーシートを用いた新規局所治療デバイスの開発		
キーワード	①nitric oxide synthase, nuclear factor- κ B, rat primary cultured hepatocyte, rat liver injury model② PCL、スマートシート、Drug Delivery System		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	14名		
<p>研究組織 (本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割)</p> <p>①②企画 (テーマ、人員構成、財源) (3); 海堀昌樹, 奥村忠芳, 関本貢嗣 実験と解析 (7); 松島英之, 菱川秀彦, 中竹利知, 坂口達馬, 小塚雅也, 橋本祐希, 八田雅彦 考察、論文校正 (6); 海堀昌樹, 奥村忠芳, 関本貢嗣, 石崎守彦, 松井康輔, 徳原 克治</p> <p>③企画 (テーマ、人員構成、財源) (3); 海堀昌樹, 奥村忠芳, 関本貢嗣 実験と解析 (7); 吉田明史, 菱川秀彦, 松島英之, 坂口達馬, 小塚 雅也, 橋本祐希, 八田雅彦 考察、論文校正 (5); 海堀昌樹, 奥村忠芳, 関本貢嗣, 石崎守彦, 松井康輔</p>			
<p>研究成果の概要 (令和元 (2019)・令和 2 (2020) 年度の研究成果について)</p> <p>①オメプラゾール(omeprazole, LPZ)は proton pump inhibitor (PPI)として、臨床で広く使用されている。LPZ はラット初代培養肝細胞において、iNOS 誘導/NO 産生や TNF-α 発現を“NF-κB 活性化”の阻害を介して抑制し、2つのラット急性肝障害モデル (GalN/LPS と 70%肝切除/LPS) の survival rate を有意に増加させた[論文 in preparation]。オルプリノン (olprinone, OLP) は急性心不全治療薬として知られているカルシウムセンシタイザーである。LPZ と同様に、ラット初代培養肝細胞において、iNOS 誘導/NO 産生を抑制する。さらに、70%肝切除/LPS モデルの survival rate を増加し、様々な炎症性メディエーターの産生を阻害した[論文 in preparation]。</p> <p>②漢方薬“柴苓湯 saireito”がラット初代培養肝細胞において、NO 産生を阻害することより、“柴苓湯 saireito”の肝保護効果を報告した。本研究では“柴苓湯 saireito”の 12 herbs の効果を検討し、柴苓湯 saireito の 12 herbs のうち、半夏 hange を除いた 11 herbs で NO 産生の阻害を示した。特に、黄芩オウゴン ougon と桂皮ケイヒ keihi が iNOS 誘導を抑制し、強い NO 産生の阻害を示したが、桂皮ケイヒ keihi は IκBα 分解を綺麗に抑えることで、NF-κB 活性化を阻害している一方、黄芩オウゴン ougon は Akt 活性化を阻害し、IL-1RI 増幅を阻害しており、両者の阻害メカニズムは異なることを明らかになった [11]。[11] Matsushima H et al. Cinnamomi Cortex and Scutellariae Radix in Japanese herbal medicine Kampo saireito inhibit expression of iNOS through different mechanisms in hepatocytes. Traditional and Kampo Medicine, April 2020; 7(1): 38-47.</p> <p>③進行癌に対する抗癌剤治療は全身投与が一般的で、癌局所のみならず正常組織にも作用して副作用が現れる為、高い抗腫瘍効果を認めるにもかかわらず、副作用の為に化学療法を中止せざるを得ない場合も多い。本研究では、生体分解能を持ち、内包させた薬剤を長期間徐放する事ができるポリカプロラクトン(PCL)をナノ繊維状に加工したスマートシートに、肝細胞癌治療薬であるレンバチニブを内包させたレンバチニブ内包スマートシートを作製して肝細胞癌局所に直接貼付する事で、全身投与と比較して少ない薬剤使用量で抗腫瘍効果を維持した上で副作用を軽減し得るか評価した。BALB/c ノードマウスの皮下に高分化型ヒト肝癌由来細胞株である HuH-7 を移植するヒト肝細胞癌皮下移植マウスモデルを用いて、経口投与 (10mg/kg/day) 群、レンバチニブ内包シート皮下貼付群 (対経口比 35%に減量) での抗腫瘍効果、有害事象の比較する実験では、経口投与量 (10mg/kg/day\times14days) の約 35%に減量したレンバチニブ 1.0mg/14days を含有したレンバチニブ内包シートは、経口投与群と比較して、シート貼付後 14 日目の腫瘍体積増加が 53.6% 抑制され、体重減少を認めず、高い抗腫瘍効果と副作用低減の可能性が示唆された。[論文 in preparation]。</p>			