

スunksにおける抗癌剤（白金製剤）局所投与による体内移動量

藤村 朗¹、藤原尚樹¹、杉山育美²、佐塚泰之²、細川貴子³、後藤祥子³、世良耕一郎⁴

¹岩手医科大学歯学部口腔機能構造学講座口腔解剖学分野

028-3694 岩手県紫波郡矢巾町西徳田 2-1-1

²岩手医科大学薬学部創剤学講座

028-3694 岩手県紫波郡矢巾町西徳田 2-1-1

³日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター

020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

⁴岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

1 緒言

本発表は NMCC 共同利用研究課題『食虫目スunksの歯科領域における実験動物としての有用性』の一環として行っている。小型実験動物による研究のほとんどはマウスを用いているが、口腔領域の形態学研究に用いるには顎骨の形態、歯の数などほとんどすべての領域においてヒトを想定した研究には不適である。一方、食虫目スunksは有胎盤哺乳類の原型を保っていると言われており、ヒトを想定した実験研究には有用であると考えるが、飼育がマウスより難しい点、繁殖でも、マウスに比べて妊娠期間が長い、一回出産数が少ないなどの生理的な問題の他に、マウスほどの認知度がないことがあげられる。一方、本研究は当初マウスを使用して研究を進めていたが、研究の進行に伴い、抗癌剤の副作用に観点が向かざるを得なくなった。マウスでは副作用の確認が組織学的にしかできないからであった。ヒトにおける副作用として、一番に挙げられるのが嘔吐であるが、スunksは抗がん剤の投与により嘔吐反応を示すことが知られている。すなわち、抗癌剤を投与後に嘔吐反応が見られなければ、本研究で用いている投与方法が副作用の発症を抑制し、さらに、過去の抗癌剤で、腫瘍には著効を示すが、副作用のために排除された薬剤の発掘をも目的とすることが可能になると考えている。

2 実験材料および方法

実験に用いた抗癌剤は白金製剤シスプラチン（日本化薬より供与）を用いた。シスプラチン【 $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ 】はその構造の中に白金を約 65%含んでいる。

実験に用いたスunksは平成 26 年よりセンターの環境が整い、繁殖に成功した動物を用いた（岩手医科大学動物実験実施許可 承認番号 22-027）。

実験はシスプラチンを 10 mg / 20 ml に調整した液剤 10 μ l (Pt 3.25 μ g) を舌辺縁部筋肉内に（局所投与群）、1000 μ l (Pt 325 μ g) を腹腔内に投与（全身投与群）し、投与 1 時間後に組織移行量を計測する群と、36 時間後に計測する群に分けた。各群 5 匹、合計 20 匹を供した。

すべての動物は実験前に全身状態および口腔内に異常のないことを確認した。イソフルランによる吸入麻酔後、グループごとに腹腔内または舌内にそれぞれ調整した薬剤を注入した。覚醒を確認してから 1 時間後、36 時間後に動物は CO₂ による安楽死後に心臓より血液を採取し、その後にヘパリン加生理食塩水にて灌流瀉血を施し、血液内の白金の影響を除いた。その後に、組織蓄積量の計測を行うために舌および左右側顎下リンパ節（舌の領域リンパ節）、腎臓、肝臓、血液を採取した。

試料はただちに 100°C の乾熱乾燥機にて 2 日間乾燥し、顎下リンパ節以外は硝酸灰化法 (In 内部標準) を、顎下リンパ節は試料全体量が数 mg であるため、世良が開発した無標準法³を用いて、岩手県滝沢市にある日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター内の Particle Induced X-ray Emission (PIXE) による元素分析を行い、組織内の白金量を計測し、抗癌剤の移行量を考察した。

腎臓はシスプラチンの副作用確認にもっとも有効な組織であるため、組織切片観察用に左側を用いた。摘出直後に 10%ホルマリンにて浸漬固定を施し、脱水後、パラフィンに包埋した。4 μ m 切片を作成し、HE 染色を施し、組織像を観察した。

3 結果および考察

スunksは 10 mg / 20 ml に調整した液剤 1 ml を腹腔内に注入しても嘔吐反応は示さなかった。少なくとも、1 時間後および 36 時間後における副作用は観察されなかった。

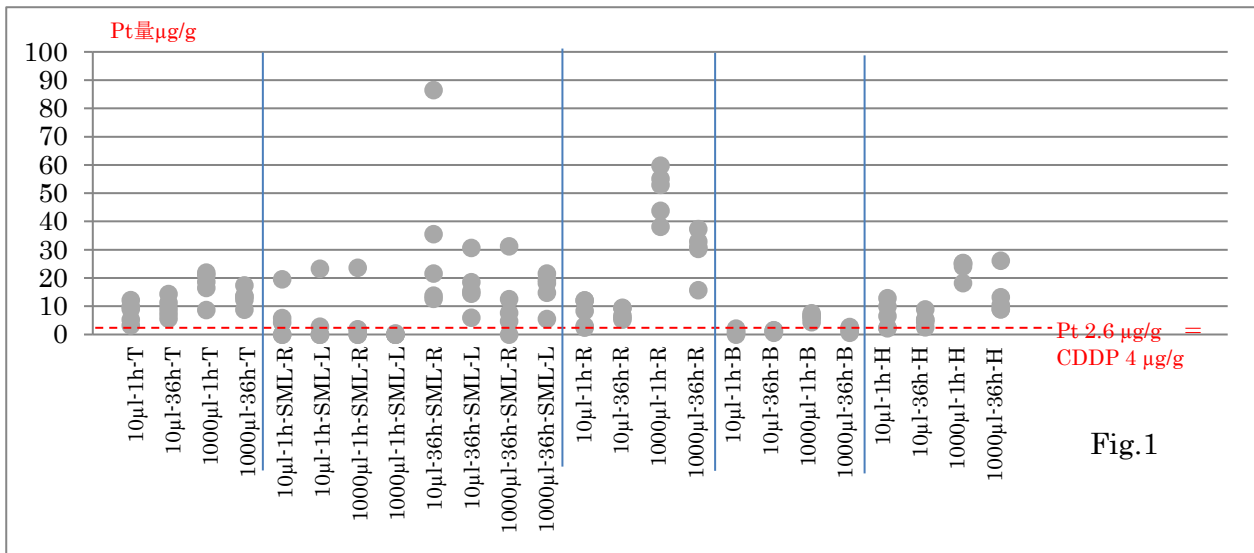


Fig.1

PIXE による白金の計測結果をグラフ(Fig.1)に示す。

グラフ縦軸は白金量 (μ g/g) を示している。グラフ横軸のタイトルは「投与量－屠殺までの時間－採取部位」で示している。

CDDP 4 μ g/g はウサギにおける移植舌癌増殖抑制効果を示したシスプラチン全身投与量を示している。すなわち、この量より多ければ抗癌作用を発揮できる濃度であると考えられる。

T : 舌、 SML(R・L) : 顎下リンパ節 (右・左)、 R : 腎臓、 B : 血液、 H : 肝臓

血液内では検出限界を超えて少ないことが明らかとなった。すなわち、血管内に入った抗癌剤は血液内で十分に希釈されていると考えられた。血液以外の臓器については瀉血を行ったので、血液内の抗癌剤の影響はほとんど気にしなくてよい程度しか存在しなかったと考えられた。

舌内の白金量は 10-20 $\mu\text{g/g}$ で安定していた。これは舌の筋肉内の血管から安定的に白金が出されていたと推測される。

その他の臓器（顎下リンパ節、腎臓、肝臓）は個体によるばらつきが見られた。

リンパ節については、輸入リンパ管から領域リンパ節の辺縁洞に流入したリンパが一度満杯になり、その後中間洞、髓洞を経て輸出リンパ管からリンパは流出するが、そのタイミングとリンパ節摘出のタイミングが合わない場合にはリンパ洞内の Pt 量は少なく、満杯状態の時には多くなるのではないかと推測している。すなわち、リンパ節に蓄積する Pt 量は少ない可能性が高いが、リンパ節内のリンパにはかなりの濃度の抗癌剤が含まれているものと考えている。腎臓は 1 時間後に比べると 36 時間後の蓄積量が 2-3 倍に増加しており、これは腎臓内に蓄積されているものと推測できた。同じく肝臓でも 36 時間後は 1 時間後の 2 倍程度検出され、これも蓄積しているものと推測している。肝臓に関しては肝障害のある患者は代謝機能が低下しているため、副作用が強く出るとは効能書きに記載されているが、健全な患者に対する注意は記載されていなかった。今後は更なる検索を必要とする可能性が出てきたと考える。

抗がん剤の局所直接投与によって、目的とする舌およびその領域リンパ節内には抗癌作用を発揮するのに十分な濃度の抗癌剤量が蓄積または存在しているにも関わらず、副作用としての嘔吐反応が認められないことが明らかとなった。過去のマウスによる結果に加えて、スunksの結果から、抗癌剤の局所直接投与は投与量軽減に寄与し、その結果として、副作用の発症を抑制しうる可能性が示唆されたと考えられる。また、過去の報告で用いた徐放製剤化との組み合わせによって局所への直接投与回数の減少が可能となるため、患者の治療中の QOL 向上にも寄与することが可能となると推測できる。

参考文献

- 1) 近藤恭司監修、織田銃一他編、スunksー実験動物としての食虫目トガリネズミ科動物の生物学ー（学会出版センター）、189-192、210-212（1985）
- 2) 磯村源蔵監修、織田銃一他編 スunksの生物学（学会出版センター）95-106, 107-112（2011）
- 3) K. Sera, S. Futatsugawa, K. Matsuda and Y. Miura, "Standard-free method of quantitative analysis for bio-samples", Int'l Journal of PIXE, Vol.6, No.3, 4 467-481（1996）
- 4) Matsuki N, Torii Y, Saito H. Effects of iron and deferoxamine on cisplatin-induced emesis: further evidence for the role of free radicals. Eur J Pharmacol., 248:131-5 1993
- 5) Shotaro Seki and Akira Fujimura : Three-dimensional changes in Lymphatic architecture around VX2 tongue cancer. -Dynamics by administering of antiangiogenic agent -, Lymphology, 36: 199-208, 2003
- 6) 安藤禎紀、森 弓里子、杉山育美、佐塚泰之、後藤祥子、細川貴子、世良耕一郎、藤村 朗 徐放性抗癌剤（リポソーム化シスプラチン）の領域リンパ節への移動量、第 23 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 145-150（2016 年）

- 7) 安藤禎紀、杉山育美、佐塚泰之、森 弓里子、細川貴子、後藤祥子、世良耕一郎、藤村 朗 徐放性抗癌剤（リポソーム化シスプラチン）の食虫目スルクスにおける体内動態、第 22 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 163-167（2015）
- 8) 安藤禎紀、藤村 朗、杉山育美、佐塚泰之、高橋千衣子、後藤祥子、世良耕一郎 外郭改良型徐放製剤（リポソーム化抗癌剤）の動態、第 18 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 205-210（2011 年）
- 9) 藤村 朗、安藤禎紀、鍵谷忠慶、杉山育美、佐塚泰之、高橋千衣子、後藤祥子、世良耕一郎 改良型徐放製剤（リポソーム化抗癌剤）の体内動態、第 17 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 126-131（2010）
- 10) 藤村 朗、安藤禎紀、鍵谷忠慶、杉山育美、佐塚泰之、高橋千衣子、後藤祥子、世良耕一郎 リポソーム化抗癌剤の動態、第 16 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 218-224（2009）
- 11) 藤村 朗、古城慎太郎、香木千尋、安藤禎紀、小野寺政雄、野坂洋一郎、高橋千衣子、後藤祥子、世良耕一郎 生体からの PIXE 試料採取法の改善、第 15 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 172-177（2008）
- 12) 世良耕一郎、寺崎一典、佐々木敏秋、後藤祥子、齋藤義弘、伊藤じゅん、二ツ川章二、藤村 朗、野坂洋一郎、野田芳範、西塚 哲、若林 剛 微小臓器試料に対する無標準定量分析法の開発、第 15 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 178-190（2008）
- 13) 藤村 朗、野坂洋一郎、世良耕一郎 頬粘膜下および口蓋粘膜経由の抗癌剤投与リンパ管の薬剤吸収能、第 14 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 150-154（2006-2007）
- 14) 藤村 朗、佐藤 大、庄司美樹子、西村智尚、小野寺政雄、伊藤じゅん、世良耕一郎、野坂洋一郎 頬粘膜下リンパ管の薬剤吸収能—バツカル錠を想定して、第 13 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 71-76（2005）
- 15) 藤村 朗、小野寺政雄、野坂洋一郎、太田敏博、齋藤恒夫、二ツ川章二、世良耕一郎 薬剤輸送経路としてのリンパ管の検証、第 12 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 51-56（2004）
- 16) 藤村 朗、小野寺政雄、野坂洋一郎、齋藤恒夫、太田敏博、世良耕一郎、二ツ川章二 薬剤輸送経路としてのリンパ管の利用、第 11 回 NMCC 共同利用研究成果報文集 231-233（2003）

Accumulation in the body of anticancer drug topically administered to suncus

A. Fujimura¹, N. Fujiwara¹, I. Sugiyama², Y. Sadzuka², T. Hosokawa³, Y. Ando¹,
S. Goto³ and K. Sera⁴

¹Division of Functional Morphology, Department of Anatomy, Iwate Medical University
2-1-1 Nishitokuta, Yahaba, Iwate 028-3694, Japan

²Department of Advanced Pharmaceutics, School of Pharmacy, Iwate Medical University
2-1-1 Nishitokuta, Yahaba-cho, Shiwa-gun, Iwate 028-3694, Japan

³Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

⁴Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

A side effect of anti-cancer drugs in humans is vomiting. In this study, we investigated in small experimental animals that an effective dose of an anticancer agent was administered locally, and that it is an amount that does not cause systemic side effects. Suncus is known to exhibit a vomiting reaction by administration of anticancer drugs. That is, unless a vomiting reaction is observed after administration of an anticancer agent, it can be proved that the administration method used in this study suppresses the onset of side effects. Furthermore, we aim to excavate medicines that have been shown to be remarkable for tumors, but have been excluded due to side effects in the past.

Topical administration of an anticancer drug has an emetic response as a side effect despite the accumulation of the anticancer agent at a sufficient concentration to exert anticancer action in the tongue and its regional lymph node. From these results, local direct administration of anticancer drugs contributed to the reduction of dose.

As a result, the possibility of suppressing the occurrence of side effects was suggested. In addition, it is possible to reduce the number of direct administration to the local site by combination with sustained release formulation, thus contributing to the improvement of quality of life during treatment of patients.