

課題番号 1

クルクミン誘導体による新しい腫瘍血管新生阻害療法の開発

[1] 組織

代表者：柴田浩行（秋田大学）
対応者：角道祐一（東北大学加齢医学研究所）
分担者：石岡千加史（東北大学加齢医学研究所）
杉山俊輔（東北大学加齢医学研究所）

研究費：物件費10万円

[2] 研究経過

がんの分子生物学的理解が進み、分子標的制御が幾多の成功を修めつつある現在でも「制がん」への道程は遥かに遠い。悪性形質の中で腫瘍血管新生は、がんの生育に重要で、がんの増殖制御に重要な標的となる。クルクミンは、多分子を標的制御し腫瘍血管新生に係る分子群も様々な作用点で制御すると予想される。本研究の目的は新規合成クルクミンアナログが血管新生の阻害剤として機能するかについて分子レベル、モデル実験系で検証することにある。

以下、研究活動状況の概要を記す。

- 1) 新規クルクミンアナログを用いて VEGF-A による HUVEC 細胞の sprouting に対する抑制活性を指標にスクリーニングを行う。
- 2) アナログの血管新生系の分子制御メカニズムの詳細を RT-PCR やウェスタンブロット解析する。
- 3) Xenopus 用いた *in vivo* の実験系 (tad pod の腫瘍血管) で血管新生の阻害活性を検証する。

(研究打ち合わせ等の開催状況)

平成 24 年 11 月 16 日 (金)

(研究打ち合わせ、仙台市)

平成 25 年 1 月 25 日 (金)

(研究打ち合わせ、秋田市)

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

GO-Y078 はヒト血管内皮細胞 HUVEC に対して血管新生阻害活性を有し、その活性は Sunitinib や Sorafenib と同等以上であった。Xenopus tad pod を用いた *in vivo* の系でも血管新生を抑制した。また、転移抑制活性についても gelatin zymogram wound healing assay などで示されている。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は日本カーバイド工業など学外研究者との交流が活性化し、化合物の大量合成の途が開かれた。

また、本年、新規クルクミンアナログの抗腫瘍活性について我が国と米国において特許が承認された。

- ・日本特許；特許第 2020506 号 (2012. 8. 3)
- ・米国特許；US8, 178, 727 (2012. 5. 15)

今後の臨床応用などへの発展・展開が期待される。

[4] 成果資料

(論文発表)

(1) Otsuka K, Nanjo H, Soeda H, Shibata H. The effect of XELOX plus bevacizumab on rectal hepatoid adenocarcinoma. *International Cancer Conference Journal*, DOI10.1007/s13691-012-0057-7

(2) Otsuka K, Imai H, Soeda H, Komine K, Ishioka C, Shibata H.

Practical utility of circulating tumour cells as biomarkers in cancer chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer research*, 2013 Feb, 33(2):625-9.

(3) Anbai A, Koga M, Motoyama S, Jin M, Shibata H, Hashimoto M.

Outcomes of patients with stage IVA esophageal cancer (Japanese classification) treated with definitive chemoradiotherapy. *Japanese journal of radiology*, 2013 Feb, DOI:10.1007/s11604-013-0180-1

(4) Otsuka K, Satoyoshi R, Nanjo H, Miyazawa H, Abe Y, Tanaka M, Yamamoto Y, Shibata H. Acquired/intratumor mutation of KRAS during metastatic progression of colorectal carcinogenesis. *Oncol Lett*. 2012 Mar;3(3):649-653.

(5) Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatano E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H.

A Phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin

(Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (in press)

(6) Shibata H, Iwabuchi Y.

Curcumin: Biosynthesis, Medicinal Uses and Health Benefits, *Nova Science Publishers* (NY, U.S.A.), Challenges in Establishing Potent Cancer Chemotherapy using Newly Synthesized 1,5-Diaryl-3-Oxo-1,4-Pentadiene Analogs of Curcumin, 2012. (ポスター発表)

(1) 杉山俊輔, 角道祐一, 岩渕好治, 石岡千加史, 柴田浩行

第16回日本がん分子標的治療学会, 2012年6月28日(木), ポスター発表, 西日本総合展示場AIM3F, 福岡県北九州市
新規クルクミン類縁体の血管新生阻害効果の可能性