

201313046A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成26（2014年）年5月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究

平成25年度 総括・分坦研究報告書

研究代表者 石川 義弘

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 1

石川 義弘

II. 分担研究報告

1. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究
(器械装置の開発) ----- 29

竹村泰司

2. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 42
(化学合成設計)

井上誠一

3. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 121
(MRI技術の検討)

青木伊知男

4. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 125
(磁性設計の検討)

江口晴樹

5. 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発に関する研究 ----- 168
(臨床試験の検討)

浦野 勉

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 173

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 182

[I]

総括研究報告

別紙 3

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業） （総括担）研究報告書

悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん剤治療の開発に関する研究

研究代表者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

悪性中皮腫の発症は、石綿曝露後数十年を経ることが多いため高齢者が多く含まれる。早期診断は必ずしも容易でなく、診断時には腫瘍の進展から根治的外科手術の適応にならない症例も多い。この場合は放射線ないし化学療法の適応であるが、副作用の発現頻度の高い高齢者には化学療法は必ずしも推奨されておらず、高齢者にも安心して使用できる悪性中皮腫抗がん剤の開発が必要である。一部では補助療法として温熱療法（ハイパーサーミア）の有効性が報告されている。

我々の先行研究において、磁性を有する抗がん剤化合物が複数同定された。これは造船業界における物性材料の評価手法を医薬品化合物に応用したものであり、有機エレクトロニクス開発など一般業界ではすでに普及している技術である。磁性抗がん剤は、化合物自身が磁性体であり、かつ抗がん剤である。シスプラチンなどの抗がん剤と同等の抗腫瘍効果を持つだけでなく、磁場誘導を活用することにより、少量で強力な抗がん作用を示すことが期待されている。

本研究では、磁性抗がん剤の磁性特性を活用することにより、悪性中皮腫に対する有効性の高い治療法として開発することを検討した。我々の開発した新規磁性体抗がん剤は、悪性中皮腫細胞に対しても強い抗がん活性を示す。またいわゆる温熱との併用によって、抗がん作用が増強することが分かった。動物モデルを用いた検討では、外部からの磁場によって、胸腔内に注入した磁性抗がん剤を、局所胸膜に集積できることがわかった。また今後の癌細胞の退縮を容易に観察できるよう、蛍光を発する中皮腫細胞の確立に成功した。これらの結果は、旧来の抗がん治療に比して副作用の少ない薬剤量で効率的な治療が可能になることを意味する。共同研究者の研究では、磁場発生メカニズムについて本抗がん剤に関する検討をおこない、磁性発生特性を検討した。さらに磁性体による交流磁場印加による温熱発生の最適化についての検討をおこなった。さらに磁性化合物の合成にかかわる諸条件について検討し、MRIによる磁性抗がん剤の可視化について、撮影条件の調節をおこなった。臨床試験に向けて、今後必要になる実験データなど、実用化に向けた検討をおこなった。

このような結果から、これまでの抗がん療法では治療困難とされていた悪性中皮腫に対して、とりわけ高齢者でも安心して適応できる副作用の少ない、安全でかつ安心できる抗がん治療を開発することが可能となると考えられる。本研究成果は、医工連携のみならず、多施設共同研究であり、さらに産学連携のプラットフォームを活用する事により、一般産業界の技術を医学応用する。また放医研を中心とした異分野による学際的な連携により、分子イメージングの画像診断技術を取り入れ、さらに臨床開発に向けた円滑な推進を進め、我が国から世界に向けて新規抗がん治療技術として悪性中皮腫の治療法を開発していくことが可能になると期待される。

分担研究者氏名

竹村泰司 横浜国立大学大学院 教授

井上誠一 横浜国立大学大学院 教授

青木伊知男 (独)放射線医学総合研究所

チームリーダー

江口晴樹 横浜市立大学大学院 客員准教授

浦野 勉 横浜市立大学大学院 客員教授

石川 義弘 (研究代表者)

A. 研究目的

悪性中皮腫は国内において対がん対策の重要課題である。本申請研究では悪性中皮腫に対する新規治療法の開発を目的とした。

悪性中皮腫は胸膜中皮に由来する腫瘍であり、石綿曝露との関連が強く、今後10年間で倍増が予測される。石綿曝露から悪性腫瘍発生までに数十年を要するため、因果関係の証明が困難でもある。平均的な発症年数は25-50年であり、40年が目安とも言われているが、明らかになっていない。石綿の吸入は、労働作業に伴うもののみならず、石綿工場の近隣でも見られるため、はっきりとした因果関係を証明することが困難になるからである。

なお日本肺癌学会による「悪性胸膜中皮腫」の診療ガイドラインでは以下に記載されている。

中皮腫患者のうち70~80%にアスベスト吸入歴を持ち、高濃度アスベストの吸入歴を持つ者の個々の生涯リスクは最大20%とされる(III)。アスベスト曝露開始から中皮腫発生までの潜伏期間は25-50年とされる(III)。アスベスト鉱山の労働者が最大のリスクであるが、造船業やアスベストセメント、

建物などの使用した絶縁体に関わる労働者のリスクも高いとされている(III)。クロシドライト(青石綿)およびクリソタイル(白石綿)のいずれもがハザードとなる(III)。自然界およびアスベスト関連施設やその近隣に存在する空気中のアスベスト繊維によってもアスベストの吸入がなされるが、低濃度アスベストの長期吸入のリスクは不明である(IV)。アスベスト吸入レベルの安全域は確定されていないが、25繊維・年/ml以上でリスクが増すと報告がある(IV)。Simian virus 40 (SV40)が中皮腫リスクを増加させるとの報告があるが、最近の報告ではない論文も少なくない(IV)。その他の危険因子として、金属、ゴム、ガラス、サトウキビの繊維、人工鉱物繊維、ゼオライトなどの吸入や、胸膜癒痕、食事、呼吸器感染症、放射線などの報告があるが、症例数が少なく、さらなる研究が必要である(V)。不純物としてアスベストが混入していない限り、耐火セラミック繊維、タルクの吸入は中皮腫の発生に関連しないと報告がある(IV)。中皮腫は、50~70歳代に多く、男女比はおおよそ4:1とされるが、日本では女性の比率がこれよりも高い(III)。

経年的な考察を行うと、国内の石綿使用は、平成16年に白石綿などの石綿を含有する石綿セメント円筒等の製品の製造等が禁止されたことにより、国内においては石綿使用量の大部分が削減された。従って新規石綿使用に関わる悪性中皮腫の発生は、今後40年を経て、大きく減少していくと考えられる。しかるにこれまでに建設業において使用された石綿は、解体作業に際して被爆の対象となることが考えられる。この点からは、既存の石綿使用の建築物が全て建て替えられるまで、石綿被爆のリスクは続くと考えられる。

とりわけ建造物の解体作業に携わる労働者にとって、事業者に求める措置の内容が特定化学物質等障害予防規則に定める他の化学物質とは大きく異なることとなる。このために将来において、建築物の解体等の作業における曝露防止対策を図った単独の規則を制定し、石綿による健康障害防止対策の一層の推進を図ることが重要となると考えられる。

それでは悪性中皮腫に対する診断と治療の現状に関しては下記の点が重要になると考えられている。(いずれも悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインによる)。

集団検診について、悪性胸膜中皮腫早期発見のために胸部単純X線を用いて集団検診をしたという報告は数少ない。アスベスト曝露労働者を対象とした胸部単純X線による経過観察調査では、悪性胸膜中皮腫による悪性胸水貯留患者を検出できるとしている(V)。悪性胸膜中皮腫死亡率の低下に触れたものは見出せず、死亡率の低下を目的として胸部単純X線を用いて集団検診を行うことを勧めるだけの根拠

は見出せない。

悪性胸膜中皮腫の早期発見のために胸部CTを用いて検診をしたという報告は見出せない。肺癌発見のために、602人のアスベスト曝露労働者を対象として胸部CTによるスクリーニングを行ったフィンランドからの報告では、肺癌や胸膜プラークを発見したが悪性胸膜中皮腫を発見したという記述はみられなかった(V)。したがってX線被曝や発見頻度を考慮すると、CTを用いて悪性胸膜中皮腫発見のために検診を行うことを勧めるだけの根拠は現時点では見出せない。

また汎用される胸部写真については以下のエビデンスが記載されている。

胸部単純X線は、悪性胸膜中皮腫を画像上で検出する診断法のひとつであり、簡便さと侵襲度の低さからも勧めることができる。特にアスベスト曝露者に経時的に胸部単純X線を撮影して比較読影を行うことは胸膜中皮腫の検出に役立つ(V)。しかし同時に早期診断の点では限界もある(V)。CTは、単純X線では描出困難な胸膜肥厚、および少量の胸水貯留などの発見に優れていること、あるいは単純X線で既存構造との重なりのある部分における病変検出能が単純X線に比べて優れていることから、検出方法として勧めることができる。しかし単純X線とCTの診断能を比較した報告は1990年代以降、数少ないため、必ずしも検出方法の現状を反映しているとは言えない(V)。

単純X線およびCTで検出できる悪性胸膜中皮腫はある程度進行した症例であって、画像診断が悪性胸膜中皮腫の早期発見に役立つという証拠は見出せない。

また血液マーカーによる検出に関しては、SMRP (soluble mesothelin-related protein) を中皮腫の血清腫瘍マーカーとして用いた場合、感度84%、特異度98%、同様にOsteopontinが感度78%、特異度86%との報告がある。(エビデンスレベル：V) しかし、それらを検診に用いた報告はみられない。(エビデンスレベル：VI) Mesothelinおよびosteopontin以外の中皮腫の血清もしくは胸水腫瘍マーカーとしては、cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen (TPA), hyaluronic acidが報告されているが、中皮腫における特異性は低い。(エビデンスレベル：V) また、血清もしくは、胸水中のCEA上昇は中皮腫を否定するひとつの根拠となる。(エビデンスレベル：V)

さらに複合的な画像診断については以下の記載が重要とされている。

CTは悪性胸膜中皮腫の質的診断あるいは病期診断に有用である。CTは良性胸膜腫瘍と悪性胸膜腫瘍の鑑別診断に役立つ。悪性胸膜中皮腫に優位に見られる所見は、葉間胸膜への浸潤と1cm以上の胸膜肥厚、肺を覆うような胸膜に沿った進展、縦隔側胸膜への浸潤、結節状の胸膜肥厚であり、これらの所見は他の胸膜疾患との鑑別に有効である(V)。また胸壁や横隔膜への進展、リンパ節転移診断などの術前の病期診断に有用である(V)。また胸壁の厚みの定量化にもCTが用いられている(V)。

MRIは、悪性中皮腫の病期診断にはCTとほぼ同等であるが、費用の点を考えるとCTを標準的な画像診断法として用いることが勧められる

(Ⅲ)。一方で、MRIは横隔膜や縦隔への病巣の進展を評価したり、胸膜プラークとの鑑別診

断に有用であるとする報告もある(V)が、術前の正確な病期診断には不十分であるとする報告もある(V)。CTは胸膜中皮腫の診断に標準的な画像診断法として勧められ、MRIはCTのみでは病変の評価が困難な場合に行うことが勧められる。

FDG-PETに関しては、胸膜悪性中皮腫の質的診断や進展範囲の診断に優れる、とする報告が多い(V)。特に全身を一度に撮影できるため、遠隔転移の評価に優れるとの報告もある(V)。また最近の報告では、PETとCTの融合画像がCT単独による画像に比べて、縦隔リンパ節や遠隔臓器への転移を診断することに関して有用とされる。

FDG-PETで高いSUV値を示す悪性中皮腫は予後が悪いとする、FDG集積画像を用いた予後予測の報告もある(V)。

この事実からも悪性中皮腫の早期診断は必ずしも容易でないことが、現況から推測されている。

さらにこれらの診断が確定した悪性中皮腫に対しての治療であるが、主流となる化学療法については以下の指針が出されている。

切除不能胸膜中皮腫および術後再発症例に対する主たる治療法は化学療法であり、腫瘍縮小、症状緩和、延命効果が期待される。悪性胸膜中皮腫は比較的稀な疾患であるため、対症療法と化学療法を比較した第III相試験は行われておらず、化学療法の生存期間延長効果は直接には証明されていない。

つまり悪性中皮腫症例に対して、外科的根治術が困難であり、放射線や化学治療にも抵抗性が強い症例については、治療成績は極めて低い。

抗がん剤としてシスプラチン、ないしペメトレキセドとの併用療法が主体だが、抗がん剤の投与量は、副作用の発現によって制限される。とりわけ石綿被爆から数十年を要するために、患者の年齢層が高くなり、このことは高齢者を対象とした悪性中皮腫の治療法を確立する必要があることを意味する。

また一部の大学病院では、対症療法の一部として、温熱療法の併用が施行されており、症状の緩和には極めて有効とされる。しかるにこの治療上の現状も、必ずしも科学的な検証データに基づいたものではない。

本申請では治療困難とされる悪性中皮腫に対して、新規抗がん剤を用いた化学療法と温熱（ハイパーサーミア）の「同時療法」を検討することを目的とした。とりわけ我々の開発した新規抗がん剤は、強い磁性特性を持ち、体表面からの磁場誘導が可能であることが予想される。これにより少量投与で、胸膜病変部への抗がん剤の磁場集積を可能とする。この特性は、とりわけ今後症例数が増加すると考えられる高齢者に対しては重要になると考えられる。

さらに交流磁場印加にて温熱作用を持つため、抗がん治療と温熱治療を同時に施行することができる。このため旧来の温熱治療では得られなかった、強い相乗治療効果を得ることが期待される。また磁性特性を利用したMRIによる定量が可能であり、胸壁の腫瘍への集積だけでなく、肝腎への移行が定量できるため、治療効果と副作用の発現を、客観的に予測することができる。

B. 研究方法

磁性抗がん剤は、通常の抗がん剤と同様の細胞殺傷作用を示すが、抗がん剤自体に磁性を有するという特徴をもつ。このため化学療法においては、抗がん剤であると同時に、磁性という物理特性を利用することができる。この特性を利用して、磁石あるいは磁場によって外部から誘導することができ、さらにMRIにおいては造影機能をもつ。一方で、いわゆるIH作用によって、交流磁場印加によって発熱するため、局所発熱材としての機能を併せ持つ。すでに様々な動物モデルにおいて、有効性が検討されている。本研究においては、このような磁性に基づく複合特性を持つ新規磁性抗がん剤を、悪性中皮腫に対する単剤で多機能をもつ抗がん治療薬として開発し、高齢者にも安心して使える抗がん治療法を開発することとして検討を行った。

とりわけ本申請の対象とするのは、悪性中皮腫であり、高齢者や肺機能低下者であり、通常の手術施行が困難な患者を念頭に置いた。

中皮腫細胞における薬理実験

磁性抗がん剤の特徴は、磁性が抗がん剤自体に内包されているため、抗がん作用の熱変性が見られないことである。一般に温熱療法は41度程度の低温で行われるが、あまりに高熱にさらされると抗がん剤自体の熱変性が起こり得る。しかし磁性抗がん剤は化合物自身が、抗がん剤であり発熱体である。そのために、交流磁場印加によって容易に発熱し、温熱療法を同時に加えることができる。培養細胞を用いた実験では扁平上皮癌では抗がん作用と温熱作用を同時に加えることにより、圧倒的な抗がん作用

の増強が得られることがわかった。そこで実験動物において抗がんと温熱の同時療法により、効果的ながん治療を施行することが可能か検証を行った。

様々な動物モデルを使った実験では、腫瘍モデル（マウス尾部の悪性黒色腫、マウス下肢の前立腺転移癌、ウサギ下肢の骨肉種、ウサギ舌の扁平上皮癌）において磁場誘導、抗がん作用、温熱作用による相乗効果を検証した。とりわけヒト悪性黒色腫を免疫不全マウス皮膚に移植したモデルにおいて、腫瘍退縮効果の磁場による増強と、MRIによる薬剤の定量を検証させた。

そこで悪性中皮腫に対する磁性抗がん剤の薬理効果を、放医研において維持されたヒト由来の悪性中皮腫細胞を用いて、様々な培養環境を検討し、磁性抗がん剤がどのような抗がん作用を示すのかを検討した。とりわけ殺傷効果の分子メカニズムの検証を行った。

さらに温熱療法が、一部の高度医療機関において、悪性中皮腫に対して施行されているが、必ずしも実験的なエビデンスに基づくものではない。症状の緩和には極めて有効であるとの報告もあるが、果たして細胞レベルでどのような効果があるのかは不明である。そこで我々の実験系において、培養悪性中皮腫細胞に対して、様々な温熱刺激を施工し、細胞の生存性を検討した。生存性は様々な手法を組み合わせることにより、細胞の特性変化の検証をおこなった。

磁場誘導実験

同様に日本人ヒト悪性中皮腫を免疫不全マウスに移植したモデル（理化学研究所バイオリソースセンター・中皮腫モデル動物）において、

新規磁性抗がん剤による磁性抗がん治療（化学療法・温熱療法・磁場誘導）を開発することを目標とした。

特に平成24年度には、このような動物モデルにおいて、磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討を行ったが、本年度はさらに詳細な誘導条件を検討した。悪性中皮腫は、胸膜由来のガンであるために、すい臓がんや肝癌などと比較して、胸壁に近い部位に発生することが主である。いわゆる体表からの距離で考えると数センチ以内であることがほとんどであり、このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が強力に作用することを利用することを目的とした。

さらに使用する誘導磁場の性能についても検討を行った。一般に磁場形成は、磁石が強力であることが必須とされ、これには超伝導体を使用した大掛かりな磁場発生装置から、中型の電磁石が相当する。さらに極めて汎用性の高いのが、永久磁石である。永久磁石にも極めて汎用性の高い市販品から、特殊鋼を用いた強力な永久磁石まで様々である。しかるに昨年度の研究においては、できる限り汎用性の高い、一般的に入手可能である永久磁石を用いての誘導が可能であることが判明したため、本年度はさらに汎用性の高い小型磁石を用いた。

これらの設置に関しては、あらかじめ物理的な磁場強度を、それぞれの永久磁石において検討し、磁性抗がん剤の磁場強度における誘導の容易性を、検討項目のパラメータとして設定した。本検討の準備検討して、SQUID等の磁場磁化曲線による物理特性のデータを元とし、磁性抗がん剤の汎用性の検討に応用した。

胸壁近くこれまでの検討では、皮膚などの浅

部がんに対しては、市販の棒磁石あるいは電磁石で効率的なドラッグデリバリーが達成できることを検証しており、これらの結果を活用した。本年度は昨年度に得られた様々な検討結果をもとに、さらに侵襲性の少ない誘導方法の開発をおこなった。

MR Iによる分子イメージング

放医研ではPET等を用いた分子イメージング技術により、中皮腫の早期診断システムの構築研究をおこなってきた。そこで蓄積された知見を、磁性抗がん剤のMR I 定量技術へと応用することを検討した。PETによる分子イメージング技術で中皮腫の早期発見を行い、磁性抗がん剤を用いたMR I によって薬剤集積を評価する手法を開発した。本年度は、昨年得られた基礎検討をもとに、実用化を目的とした検討を行った。

C. 研究結果

これまでの開発過程において、様々な磁性抗がん剤が同定されているが、本研究においてはとくに抗がん作用に優れた化合物を中心に検討した。同薬剤はシスプラチン類似薬であり、IHI（株）（旧石川島播磨重工業）の造船業における材料開発技術を、医薬品化合物開発に応用して開発された基盤研究に基づく（産学連携）。横浜市立大学先端医科学研究センターの援助を受けて実用化の検討段階に移行しており、すでに多数の国内・国際特許によっても支持された独占的な先進技術である（独占的技術）。工学部の専門家による温熱・磁場装置の試作を検討している（医工連携）。本年度の検

討結果によって、本磁性抗がん剤の作用機序の解明だけでなく使用方法についても多くの情報を得ることができた。

中皮腫細胞における薬理実験

昨年度の実験に引き続き、放医研において維持されたヒト由来の悪性中皮腫細胞を用いて、様々な培養環境を検討し、磁性抗がん剤がどのような抗がん作用を示すのかを検討した。さらに既存の癌細胞腫との効果比較を行った。

磁性抗がん剤は、これまでに様々な培養がん細胞において、その治療効果が検討されており、ヒト由来の悪性中皮腫細胞においても、同様の強い殺傷効果が実証された。昨年引き続き、細胞障害性は、培養時間および薬剤濃度依存性であり、これはこれまでに検討された他のがん細胞と類似することを確定した。いわゆる細胞死の誘導に関してもファックスを利用した細胞周期ごとの検討もなされ、これらの実験結果では強い細胞毒性があることが明らかとなった。また正常細胞に対する毒性の検討も行ったが、一部の正常細胞、とりわけ分裂能力の高いものについては毒性が一部認められた。

いわゆるがん細胞を温熱に晒してがん細胞の殺傷を強めるという温熱療法が、一部の高度医療機関において、悪性中皮腫に対して施行されているが、必ずしも細胞実験的なエビデンスに基づくものではない。ヒトにおいては症状の緩和には有効であるとの報告もあるが、果たして細胞レベルでどのような効果があるのかは不明である。そこで我々の実験系においても、培養悪性中皮腫細胞に対して、様々な温熱刺激を施行し、細胞の生存性を検討した。

昨年度の検討では、悪性中皮腫細胞の温度感

受性を検討したところ、通常の 42 度以上の温度曝露によって、細胞活動性が低下することがわかったが、本年度はさらに低温で試行したところ同様の殺傷効果を示すことが分かった。また 43 度以上の温度において増強効果はあることが分かり、温熱療法の温度帯には一定の幅があることが分かった。

さらに温熱曝露によって、磁性抗がん剤自体の抗がん作用がどのように変化するかを検討をおこなった。いわゆる常温下における抗がん剤の治療効果が、温熱刺激によって加速される可能性の検討をおこなった。悪性中皮腫細胞を用いて、温熱刺激の存在および非存在下で、磁性抗がん剤の細胞殺傷効果を検討したところ、温熱刺激の併用によって、細胞毒性が亢進することがわかった。このことは、磁性抗がん剤は単独においても抗がん細胞作用を持つが、温熱療法との併用によって、その効果が増強することが明らかとなった。また磁性抗がん剤を極めて高温に曝露させ、そのあとに同様の抗がん作用の活性を評価したところ、著変がないこと、さらに温熱作用の増強にも変化がないことがわかった。また殺傷作用の主体はシスプラチンに類似し、酸化ストレスの産生と関連することが分かった。

初年度の検討結果では、培養温度を上昇させた場合での検討であり、本年度は磁性抗がん剤自体を発熱させた場合の殺傷効果についての検討をおこなったが同様の結果が得られた。

磁場誘導実験

磁性抗がん剤による磁場誘導を検討するために、動物モデルにおいて、磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討を引き続き行った。悪性中皮腫は、胸膜由来の

ガンであるために、肺がんや食道がんなどと比較して、胸壁に近い部位に発生する。いわゆる体表からの距離で考えると数センチ以内であることがほとんどであり、このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が強力に作用することが理論上可能である。しかるに生体レベルでの検討は十分でない。

誘導磁場の性能については、昨年度は市販の大型永久磁石の磁場性能からの検討を行った。一般に磁場形成は、磁石が強力であることが必須とされているが、実用性を考えると超伝導体を使用した大掛かりな磁場発生装置は不適格である。さらに運搬性を考えると、中型の電磁石であっても重量の点で不便と考えられる。これは磁場誘導による局所集積には数時間以上の磁場誘導が有効であると考えられるからである。従ってこのような観点から考察を進めた結果、極めて汎用性の高いのが、小型永久磁石であると考えられた。永久磁石にも汎用性の高い小型市販品から、特殊鋼を用いた強力な永久磁石まで様々である。しかるに医療費に対するコストを考慮すると、できる限り汎用性の高い、一般的に入手可能である永久磁石を用いての誘導が適当であるとの結論に至った。そこで本年度はさらに小型の磁石での検討を進めた。

昨年度の研究結果から、永久磁石自体を胸腔内に設置する方法は、極めて侵襲的であり、高齢者に対しては手術の適応性を検討せねばならない。また胸腔内の永久磁石を固定するための装置を考案せねばならない。専門家との検討の結果、可動性の制御が最大の課題となることがわかった。

そこで非侵襲的な方法の検討を進め、低侵襲

性でありかつ、可動性の少ない皮下植え込み法や、さらには汎用性および安全性が高いと考えられる装着型の設置方法の検討を引き続き行った。それぞれの永久磁石において検討し、設置に関しては、あらかじめ物理的な磁場強度を、磁性抗がん剤の磁場強度における誘導の容易性を、患部からの距離の物理的パラメータとして設定した。本検討の準備検討して、磁性抗がん剤に対する SQUID 等の磁場磁化曲線による物理特性のデータを再検討した。

昨年度の検討結果から、胸壁に永久磁石を固定した条件で、時間依存的に磁性抗がん剤が胸壁組織に取り込まれることがわかった。この方法を用いると、600ミリテスラの市販磁石での集積が可能であり、3時間の磁場誘導によって、局所への集積が容易に観察できることがわかった。

小球型の磁石の植え込みは、低侵襲的ではあるが、いわゆるペースメーカー植え込みのようなストレスはともなう。悪性中皮腫の末期患者を対象として考えたときに、侵襲性はできる限り小さくしたほうが望ましいとの結論に達した。そこで、磁石を皮下に植え込むのではなく、ジャケットに磁石を縫い込んで、磁性ベストとして動物に装着させる手法を昨年引き続き検討した。この方法ではジャケットに植え込み可能なサイズのボタン型の永久磁石を植え込み、そのベストをマウスに装着させた。本年度はジャケットに縫い込む磁石の強度と縫込みの位置の検討を行った。

マウスは生体であるため、ジャケットを取り除こうとする。あまり強い圧迫をすると、ジャケット自体を噛んでしまうことがわかった。そ

こでマウスに装着させても、マウスの手足が届かないような工夫をすることによって、長期間のジャケット着用が可能であることがわかった。この条件下では1週間以上の装着も可能であることがわかった。この結果からも、マウス胸腔内に磁性抗がん剤を注入し、マウスを自由に行動させた条件で、市販の磁石で効率的なドラッグデリバリーが達成できることが考えられた。この方法はヒトにも応用可能であり、高齢者に対しても磁石を埋め込んだ下着として作成可能であると思われる。

MR Iによる分子イメージング

放医研で蓄積された知見を、磁性抗がん剤のMR I定量技術へと応用した。MRIの撮影条件、特に緩和時間の設定において、定量性の環境をさらに発展することができた。我々の目標は、いわゆる汎用性のあるMRIでの撮影である。昨今では1.5テスラにかわり、3テスラの撮影機器が主流となっている。これまでのファントム撮影においては1.5テスラを使用していたが、今後は実用化を控えた3テスラでの検討を追加していく。

D. 考察

我々の開発している磁性抗がん剤は、抗がん作用に関しては、これまでの抗がん剤に酷似することが分かってきた。しかるに抗がん剤化合物の内部に、磁性を持つことが分かってきた。この磁性は市販の磁石で誘導が可能な程度であり、これまでに磁性体として利用されているマグネタイトに匹敵する。この磁性特性を利用して、生体レベルで磁石で誘導が可能であることが検討されてきた。抗がん作用を利用して、様々な腫瘍に対して抑制作用を示すことがわ

かっている。また交流磁場印加によって発熱作用を示すために、温熱療法との併用が可能になると考えられた。さらにMRIの造影剤として機能するため、局所への集積を画像化することが可能と考えられる。すでに様々な動物モデルにおいて、悪性黒色腫、骨肉種、扁平上皮癌において有効性が検討されているが、悪性中皮腫においても、複合特性を持つ本抗がん剤を、単剤で多機能をもつ抗がん治療薬として開発し、高齢者にも安心して使える抗がん治療法を開発することが可能と考えられた。昨年度の検討からこの可能性が強く示唆され、本年度の結果はさらにそれを裏付けることとなった。

これまでの悪性中皮腫のがん治療では、抗がん剤治療と温熱治療（ハイパーサーミア）を同時に行うことは困難であった。これは中皮腫細胞の温熱特性が十分に検討されていないことと、化学療法と温熱療法が物理的に単剤での施行が困難であることによる。しかし磁性抗がん剤は化合物自身が、抗がん剤であり発熱体であるために、交流磁場印加によって容易に発熱し、温熱療法を同時に加えることができ、そのために併用単剤療法が可能になると考えられる。培養細胞を用いた実験では抗がん作用が確認され、さらに温熱作用を同時に加えることにより、抗がん作用の増強が得られることが、悪性中皮腫細胞を用いた実験からわかった。

初年度の実験では、温熱の発生源として、培養温度の上昇を用いたが、交流磁場印加においても同様の温度上昇が得られることが、これまでの実験から確認されている。そこで本年度は交流磁場印加によって引き起こされる温熱と、磁性抗がん剤による抗がん効果の併用効果の

検討をおこなった。我々の予想通り、自己発熱においても同様の細胞殺傷効果が見られた。

温熱療法はがんの併用療法として使用されており、悪性中皮腫に対しても施行されているが、必ずしも実験的なエビデンスに基づくものではない。我々の実験系において、培養悪性中皮腫細胞に対して、様々な温熱刺激を施行し、細胞死の増強を確認で来たことから、これらの温熱療法に対する培養実験レベルでのエビデンスが提供できたと考えられる。さらに我々の磁性抗がん剤を用いた実験結果から、本薬剤が悪性中皮腫の治療に有効であることが分かった。

昨年度および本年度の動物モデルにおいて、磁場誘導による磁性抗がん剤の局所集積が可能であるかの検討で、その実現性が強く推測された。磁場誘導はこれまでに検討されている超伝導体などの大規模な設備を使用する必要がなく、また電磁石のような重装備も必要ない。特に本年度の検討からは、胸壁外に着せた小球磁石で十分であり、胸腔内に注入された磁性抗がん剤の集積が達成できることが判明した。悪性中皮腫は、胸膜由来のガンであるために、内臓がんなどと比較して、体表に近い部位に発生する。いわゆる表面からの距離が極めて短い。このような至近距離に対しては、体表からの磁場誘導が十分であるかは不明瞭であったが、我々の検討から、少なくともマウスなどの小動物での条件下では十分であることがわかった。今後、ヒトなどの大型動物において、どのような磁場条件が必要になるかの検討が必要であると思われる。

使用する磁石の性能についてもさらに検討を進めることができた。一般に磁場形成は、磁

石が大型であることが必須とされ、小型磁石で達成しようと思えば、超伝導体を使用した複雑な磁場発生装置から、高電力を用いた電磁石が必要である。これらの汎用性は極めて低いのが現状である。また永久磁石を使用すると、磁力の強い磁石は大型化することが分かっている。しかるに本年度の研究成果から、汎用性の高い、一般的に入手可能である永久磁石を用いての誘導が可能であることが判明した。とりわけ磁石の鋼の材料の選択が重要であることがわかった。あらかじめ物理的な磁場強度を、それぞれの永久磁石において検討し、磁性抗がん剤の磁場強度における誘導の容易性を、検討項目のパラメータとして設定する事が重要であることが再度確認された。そのような条件下で、ベストに埋め込んだ永久磁石での活用が有意義であることが判明した。その際に、特殊鋼によって作成された小球磁石が特に有効であると分かった。

E. 結論

悪性中皮腫は人口の高齢化に伴い患者数が増大していく。これは石綿曝露後数十年を経ないと発生しないためである。このため必然的に高齢患者が主体となる。悪性中皮腫の根治的治療法は胸膜肺全的術であるが、診断時にはすでに広範に進展していることが多く、外科手術の適応とならない症例が多い。また外科治療の死亡率は高齢者ほど高いため、慎重な対応が必要である（日本肺癌学会ガイドライン）。手術不適応例に対しては放射線療法や化学療法がおこなわれるが、抗がん剤による治療は75歳以上の高齢者には推奨されていない。そのため今後増加が予測されている高齢者に対する悪性

中皮腫の抗がん治療は、国民的な解決課題と考えられる。

高齢者にも安心して適応できる悪性中皮腫の治療法は、石綿による悪性中皮腫の増加が予測されるわが国では必須の課題である。高齢者は抗がん剤に対して副作用の発現が高いため、少量で有効な抗がん剤が必要である。また肝腎機能の低下により、副作用の発現の予想が困難である。そこで体表面積から類推するだけでなく、テイラーメード的な投与量の決定が必要である。さらに症状緩和だけを目的とした温熱療法ではなく、治療効果の増強が期待できるハイパーサーミア療法の確立が必要である。

磁性抗がん剤はそのいずれにも対応できる抗がん治療が可能であり、とりわけ「胸膜は胸壁から浅い」ため、磁場による誘導（ドラッグデリバリー）が可能となり、磁性抗がん剤の適応である。特に本年度の研究成果から、ヒトにおいて磁石を縫い込んだジャケット（チョッキ）を装着させることにより、非侵襲的に磁場誘導を行うことができることが分かった。マウスレベルでの検討であり、具体的にヒトにおける装着や装着時間などはさらに検討が必要である。

昨年に引き続き本年度の研究成果から、磁性抗がん剤による高齢者に向けた安心・安全な悪性中皮腫の抗がん治療を開発することが、実現可能であることが強く示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Lai L, Yan L, Gao S, Hu CL, Hui G, Davidow A, Park M, Bravo C, Iwatsubo K, **Ishikawa Y**, Auwerx, J, Sinclair D, Vatner SF, and Vatner DE: Type 5 Adenylyl Cyclase Increases Oxidative Stress by Transcriptional Regulation of MnSOD via the Sirt1/FoxO3a Pathway. *Circulation*127(16):1692-701, 2013
2. Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L, Dickenson AH, Gringhuis M, Minett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, **Ishikawa Y**, Zwartkuis FJ, Cox JJ, and Wood, JN: A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. *Nature Commun* 4:1682, 2013
3. Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, **Ishikawa Y**, and Tohnai I: High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42:627-631, 2013
4. Wang H, Heijnen CJ, van Velthoven CTJ, Willemen HLDM, **Ishikawa Y**, Zhang X, Sood AK, Vroon A, Eijkelkamp N, and Kavelaars A: Balancing GRK2/ Epac1 levels prevents and relieves chronic pain. *J. Clin. Invest.* 123:5023–5034, 2013
5. Vatner SF, Park M, Yan L, Lee G, Lai L, Iwatsubo K, **Ishikawa Y**, Pessin J, and Vatner DE: Adenylyl cyclase type 5 in cardiac disease, metabolism and aging, Adenylyl Cyclase Type 5 in Cardiac Disease, Metabolism and Aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 305:H1-8, 2013
6. Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura S, Fujita T, and **Ishikawa Y**: The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol. Rev.* 65:1010-52, 2013
7. Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, and **Ishikawa Y**: Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling. *Circulation.* 129,487-496, 2014
8. Ishiwata R, Yokoyama U, Matsusaki M, Yoshiya A, Kadowaki K, Ichikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Mitsuru Akashi M, and **Ishikawa Y**: Three-Dimensional Multilayers of Smooth Muscle Cells as a New Experimental Model for Vascular Elastic Fiber Formation Studies. *Atherosclerosis*, 233,590-600, 2014
9. Umemura M, Baljinnnyam E, Feske S, De Lorenzo MS, Lai-Hua Xie LH, Feng X, Itoh K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, **Ishikawa Y**, and Kousaku Iwatsubo K: Store-operated Ca²⁺ entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration. *PlosOne.* 9,e8929, 2014
10. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and **Ishikawa Y**: Protection of Cardiomyocytes from the Hypoxia-mediated Injury by a Peptide Targeting the Activator of G-Protein Signaling 8. *PlosOne.* 9, e91980, 2014
11. Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hirokawa YT, Sakai Y, Hamaguchi E, **Ishikawa Y**, Yokoyama U, Kasai A, Kambe N, and Tanaka K: Geranylgeranylacetone protects the heart via caveolae and caveolin-3. *Life Sciences.* 101,43-48, 2014
12. Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin HL, Ohnuki Y, Tsuneoka Y, Kurotani R, Suita Km Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahane S, Tanaka H, and **Ishikawa Y**: Disruption of Epac1 decreases phosphorylation of phospholamban and protects the heart against stresses. *J. Clin. Invest. in press*, 2014
13. Baljinnnyam E, Umemura M, Chuang C, De Lorenzo M, Iwatsubo M, Chen S, Goydos J, **Ishikawa Y**, Whitelock J, Iwatsubo K: Epac1 increases migration of endothelial cells and melanoma cells via FGF2-mediated paracrine signaling. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2014 Apr 11. doi: 10.1111/pcmr.12250. [Epub ahead of print]
14. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Kioi M, Nakashima H, Iwai T, Feng X, Oda K, Miyajima A, Makino A, Iwai M, Fujita

T, Yokoyama U, Okumura S, Sato M, Eguchi H, Tohnai I, and **Ishikawa Y**: Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells. *J Physiol Sci*. 64,177-183, 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]

American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4.

3.Eguchi H, Hirata K, Kurotani R, Fukumura H, Singh D.J, Yamamoto M, Sato I, Umemura M, Yamamoto M, Nagashima Y, Ishikawa Y : Targeted drug delivery system and magnetic resonance imaging with intrinsic ferromagnetic nano-particle compound. The 104thAmerican Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4.

4.Sato I, Mitsudo K, Umemura M, Feng X, Fukumura H, Eguchi H, Nakashima H, Kioi M, Tohnai I, Ishikawa Y : Thermochemotherapy with controlled drug delivery using a novel magnetic anti-cancer drug. The 104th American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4

5. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Feng X, Baba J, Nakashima H, Kioi M, Eguchi H, Tohnai I, Ishikawa Y : Novel thermo-chemotherapy using a new magnetic anti-cancer drug. The 104thAmerican Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4

6. Suita K, Cai W, Jin H, Jin M, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y : Inhibitor of cardiac adenylyl cyclase prevents atrial fibrillation in mice. HD Physiology, the 2nd International Symposium, Tokyo, 2013,6.

7.Ichikawa Y, Yokoyama U, Jin M, Ishikawa Y : Mouse Overexpressing Prostaglandin E Receptor EP4 in Vascular Smooth Muscle Cells Decreased Elasticity of the Aorta. The 7th TAKAO International symposium, Tokyo,2013,7.

8.Liu NM, Yokota T, Maekawa S, Yokoyama U, Kato T, Minamisawa S : Identification of the genes and

和文

1. 神奈川新聞 平成 2 5 年 1 1 月 8 日 「未来医療への架け橋 がん治療 磁石の力応用試みる」

2. Biotech Week, 2014. IHI: Patent issued for drug, drug guidance system, magnetic detection system, and drug design method.

3. 石川義弘 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発 平成 2 5 年度第三次対岸総合戦略研究事業研究報告抄録集 2 1 7 - 2 2 1、2 0 1 4

4. 石川義弘 第 2 9 章赤血球 512 - 521、第 3 9 章 局所循環 660 - 666、標準生理学 第 8 版、監修 小澤澗司、福田康一郎、編集 本間研一、大森治紀、大橋俊夫、河合康明、黒沢美枝子、鯉淵典之、伊佐正

2. 学会発表

1.Umemura M, Baljinnayam E, Lorenzo .S.De, Feske S, Xie L, Ishikawa Y, Iwatsubo K : Store-operated Ca²⁺ entry (SOCE) regulates melanoma progression. The 104thAmerican Association for Cancer Research Annual meeting, Washington, DC,2013,4.

2.Umemura M, Fukumura H, Sato I, Feng X, Izuka H, Eguchi H, Ishikawa Y : Application of a novel nano-magnetic anti-cancer drug to hyperthermia. The 104th

- pathways forming endothelial phenotypic heterogeneity in the rat ductus arteriosus. The 7th TAKAO International symposium, Tokyo, 2013, 7.
9. Kumagaya S, Yokoyama U, Sato A, Nishihara H, Inoue T, Minamisawa S, Ishikawa Y : Prostaglandin E₂-EP4 signaling promotes secretion of the lipid-relating proteoglycan biglycan in human coronary arteries during development. The 7th TAKAO International symposium, Tokyo, 2013, 7.
 10. Ishiwata R, Yokoyama U, Jin M, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, Minamisawa S, Ishikawa Y : Prostaglandin E₂-EP4 signaling inhibits vascular elastic fiber formation in the ductus arteriosus. The 7th TAKAO International symposium, Tokyo, 2013, 7.
 11. Fujita T, Cai W, Hidaka Y, Jin H, Jin M, Suita K, Ishikawa Y : Cardiac overexpression of Translationally Controlled Tumor Protein (TCTP) prevents the development of doxorubicin-induced heart failure. European Society of Cardiology, Amsterdam, 2013, 9.
 12. Umemura M, Eguchi H, Ishikawa Y : A novel nano-magnetic particle with cytotoxic and a novel technology of designing intrinsic ferromagnetism compound. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013, 10.
 13. Iwai M, Umemura M, Sato I, Nagasako A, Feng X, Hoshino Y, Inoue S, Aoki I, Eguchi H, Ishikawa Y : A conventional anti-cancer drug designed artificially with ferromagnetic, EI2573M. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013, 10.
 14. Yokoyama U, Ishiwata R, Arakawa N, Suzuki S, Masuda M, Ishikawa Y : Therapeutic Effect of EP4 Antagonist on Advanced Abdominal Aortic Aneurysm. The 86th Scientific Session, American Heart Association, Dallas, 2013, 11.
 15. Yokoyama U, Aoki R, Ichikawa Y, Iwasaki S, Seki K, Nishimaki S, Yokota S, Minamisawa S, Ishikawa Y : Decreased Serum Osmolality Augments the Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates. The 86th Scientific Session, American Heart Association, Dallas, 2013, 11.
 16. Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Yokota S, Minamisawa S, Ishikawa Y : Prostaglandin E₂ Receptor EP4 Signaling in Vascular Smooth Muscle Decreased Elasticity of the Aorta. The 86th Scientific Session, American Heart Association, Dallas, 2013, 11.
 17. Ishiwata R, Yokoyama U, Inoue S, Ichikawa Y, Ishikawa Y : Anti-fibrotic Effect of Prostaglandin E₂-EP4 in the Heart. The 86th Scientific Session, American Heart Association, Dallas, 2013, 11.
 18. 佐藤 格, 光藤健司, 梅村将就, 江口晴樹, 石川義弘, 藤内 祝 : 新規抗癌剤を用いた口腔癌に対するハイパーサーミアの開発. 第37回日本頭頸部癌学会, 東京, 2013, 6.
 19. 青木理加, 横山詩子, 藤田秀次郎, 市川泰広, 岩崎志穂, 関 和男, 西巻 滋, 横田俊平, 石川義弘 : 出生後血清浸透圧変化からみた動脈管開存症発症リスク因子の検討. 第49回日本周産期新生児学会, 横浜, 2013, 7.
 20. 石渡 遼, 横山詩子, 石川義弘 : EP4 シグナル制御による大動脈瘤の治療開発. 新学術領域「自然炎症」+「脂質マシナリー」若手ワークショップ, 鳴門, 2013, 7.
 21. 石渡 遼, 横山詩子, 石川義弘 : 大動脈瘤進展におけるプロスタグランディン

E-EP4 の役割. 第 6 回大動脈分子病態研究会, 久留米, 2013, 8.

22. 佐藤 格, 光藤健司, 梅村将就, 來生知, 中島英行, 馮 先鋒, 江口晴樹, 石川義弘, 藤内 祝: 抗がん作用を有する新規磁性微粒子を用いたハイパーサーミアへの応用. 第 30 回ハイパーサーミア学会, 横浜, 2013, 9.
23. 南沢 享, 横山詩子, 青木浩樹, 中邨智之, 石川義弘: Prostaglandin E シグナルによる lysyl oxidase 分解亢進が動脈管弾性線維の形成不良を引き起こす. 生理研研究会—心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略, 岡崎, 2013, 11
24. 吹田憲治, 藤田孝之, 石川義弘: 心臓型アデニル酸シクラーゼの選択的阻害剤ビダラビンによる不整脈治療の可能性. 生理学研究所研究会, —心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略, 岡崎, 2013, 11.
25. 横山詩子, 青木理加, 南沢 享, 石川義弘: 新生児期における浸透圧感受性 TRP チャンネルの役割. 筋生理の集い, 東京, 2013, 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

江口晴樹、石川義弘、谷垣勝己「抗がん薬」
特許 5 1 6 7 4 8 1 号 2 0 1 3 . 1 . 1 1

2. 実用新案登録

なし

3. その他

本実験結果と連動して、酸化ストレスの抗がん剤作用に及ぼす結果など、関連項目について記載する。

Effect of ascorbic acid on ROS production in chemotherapy and hyperthermia in prostate cancer cells

¹ Hidenobu Fukumura, ²Motohiko Sato, ²Kyouhei Kezuka, ²Itaru Sato, ²Xianfeng Feng, ²Satoshi Okumura, ²Takayuki Fujita, ²Utako Yokoyama,

³Haruki Eguchi, ²Yoshihiro Ishikawa, ¹Tomoyuki Saito

Yokohama City University School of Medicine, ¹Department of Orthopaedic Surgery, ²Cardiovascular Research Institute, ³IHI Corporation

Fukuura3-9, Kanazawaku Yokohama, 236-0004 Japan,

phone 81-45-787-2655 Fax 81-45-781-7922

Corresponding author:

Yoshihiro Ishikawa, MD yishikaw@med.yokohama-cu.ac.jp

Contribution of each author:

H. Fukumura, K. Kezuka, I. Sato, X. Feng for performing assays

M. Sato, S. Okumura, T. Fujita, U. Yokoyama, H. Eguchi, T. Saito for experimental design

Y. Ishikawa for writing manuscript and experimental design.

Abstract

Cellular reactive oxygen species (ROS) production is increased by both temperature and anticancer drugs. Antioxidants are known to suppress ROS production while cancer patients may take them as dietary supplement during chemotherapy and hyperthermic therapy. We examined changes in ROS production in prostate cancer cells in the presence of various anticancer drugs and antioxidants at different temperatures. ROS production was increased with temperatures in cancer cells, but not in normal cells; this increase was potently inhibited by ascorbic acid. ROS production was also increased in the presence of some anticancer drugs, such as vinblastine, but not by others. Dietary antioxidant supplements, such as β -carotene, showed variable effects. Ascorbic acid potently inhibited ROS production, even in the presence of anticancer drugs, while β -carotene showed no inhibition. Accordingly, our results suggest that cancer patients should carefully choose antioxidants during their cancer chemotherapy and/or hyperthermic therapy.

Keywords

Reactive oxygen species

Prostate cancer cells

Hyperthermia

Ascorbic acid