琉球大学学術リポジトリ

Nitidineの経口投与によるヒト肺線癌初期病変抑制に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平良, 直幸, 岩崎, 公典, 屋, 宏典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016680

Nitidineの経口投与によるヒト肺線癌初期病変抑制に関する研究

○平良直幸[1)]，岩崎公典[2)]，屋宏典[2)]
[1)] 琉大農・生物生産，[2)] 琉大熱生研

【研究背景】　現在臨床で用いられている抗腫瘍剤は細胞増殖抑制剤であることから、増殖性正常細胞へのダメージに起因した副作用が大きいことが問題視されている。このような背景から本研究室では増殖性正常細胞に毒性を示さない抗腫瘍活性のスクリーニングを行ってきた。すでにサルカケミカン(*Toddalia asiatica Lam.*)由来のNitidineに高い肺腺癌特異的細胞毒性を見出しており、マウスを用いた腫瘍抑制実験においてもその有効性を明らかにしている。Nitidineは増殖性正常細胞には毒性を示していないことから、副作用の極めて低い抗腫瘍剤への応用が期待されている。

【目的】　これまでに、マウス腹腔内へのNitidine投与による肺線癌抑制効果を明らかにしている。本研究ではヒトへの応用を見据えた、Nitidine経口投与による肺腺癌転移抑制効果を評価することを目的とした。

【方法】　本実験では、Nitidine経口投与による血中移行濃度の測定と、マウスを用いた転移抑制試験に供するためのNitidine含有試料の調整を行った。

1) 1mg/200μl（10%エタノール）(約574μM)のNitidineをゾンデを用いてマウスに経口投与し、30分、1、2、4時間後に全採血から血清を得た。血清は酢酸エチルで液液分配を行い酢酸エチル層を回収した。回収したサンプルはすべて濃縮し、DMSOに再溶解させたものをODSカラムクロマトに供した。検出にはLC-MSを用いた。
2) サルカケミカン粉末（4kg）を100%エタノールで抽出、濃縮した後、水‐酢酸エチルで液液分配した。酢酸エチル層を回収し、濃縮物をシリカゲルカートリッジに供した。100% EtOH、50% EtOH、50% EtOH/0.5% formic acidで溶出し、各画分を回収した。

【結果】

1) 経口投与後のNitidine血中濃度を測定した結果、投与後30分から4時間は1.9μMの血中濃度を示した。マウス全体では約2μg/bodyとなり、今回の投与法では少なくとも0.2%のNitidineが血中に移行するのを確認した。
2) サルカケミカン乾燥粉末4kgから、エタノール抽出液中により332mgのNitidineを含む粗抽出液を得た。酢酸エチルによる液液分配および、シリカゲルカートリッジ分画の結果、50% EtOH/0.5% formic acid画分に高いNitidine濃度を認めた。この画分を経口投与用Nitidine含有試料とした。定量の結果、6.3gの試料中に195mgのNitidine（約3%）を含有していた。

【まとめ】　*in vitro*における肺腺癌細胞のD_{50}は1μMであることが明らかになっている。今回の結果から、1mg/body/dayの投与条件は肺腺癌を抑制するのに十分なNitidine血中濃度を維持しており、肺腺癌の転移抑制試験に適用可能な投与法であることが示された。また今回得られたNitidine粗抽出資料は195mg/6.34gであることから3%Nitidine含有試料が調整できた。これを用いて今後in vivoでの転移抑制試験を予定している。