

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: 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/200 μ l (10%エタノール) (約 574 μ M)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 1.9 μ M の血中濃度を示した。マウス全体では約 2 μ g/body となり、今回の投与方法では少なくとも 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 1 μ M 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方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。