

## 27H-pm10

ドラッグ・リポジショニングによる膀胱がんに対する抗がん剤の探索

○長屋 寿雄<sup>1</sup>, 中川 佑介<sup>1,2</sup>, 清水 忠<sup>3</sup>, YUN-CHI HE<sup>1</sup>, 馬淵 美雪<sup>3</sup>, 中尾 周平<sup>3</sup>, 平山 聡子<sup>3</sup>, 宮田 剛彰<sup>1</sup>, 小山 倫浩<sup>1</sup>, 田中 明人<sup>3</sup>, 後藤 章暢<sup>1</sup> (<sup>1</sup>兵庫医大, <sup>2</sup>関西学院大院理工, <sup>3</sup>兵庫医療大薬)

【背景・目的】ドラッグ・リポジショニング (DR) による既存薬の適応拡大は、よりよい治療薬がより早く手に入るという意味において患者を含む医療現場に、開発にかかる費用の削減や期間の短縮を実現できるという意味において開発企業に、大変有益である。米国の後向き観察研究から、 $\alpha 1$  ブロッカー投与患者では膀胱がん発症率が低下することが明らかになった。そこで我々は、治療薬として使われている  $\alpha 1$  ブロッカーによる膀胱がんへの抗がん作用について検討を行った。

【方法】膀胱がん細胞株における  $\alpha 1$  ブロッカー (タムスロシン、テラゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、プラゾシン) や他の薬剤の曝露による細胞活性の変化を MTT 法により評価した。薬剤による影響について、細胞周期を PI 染色、アポトーシス誘導を TUNEL 法および核観察、カスパーゼ依存性を FRET プローブにより評価した。また、担がんマウスを用いて薬剤投与による抗腫瘍効果を評価した。

【結果】ナフトピジルとドキサゾシンは膀胱がん細胞株に対して強い抗がん作用を示すことを明らかにした。ナフトピジルの抗がん作用は、その  $\alpha 1$  ブロッカーとしての活性や  $\alpha 1$  アゴニストとの競合阻害実験により、 $\alpha 1$  ブロッカーとしての作用に非依存的であることを明らかにした。次いで担がんマウスを用いてナフトピジルの経口投与による抗腫瘍効果について調べたところ、ナフトピジルは動物モデルにおいても抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。さらに、ナフトピジルの代謝物にもナフトピジルよりも強い抗腫瘍効果があることを明らかにした。

【考察】今回の結果は、ナフトピジルはそれ自体だけでなく代謝物も膀胱がん治療薬になる可能性を示唆しており、DR は既存薬のみならずその代謝物の研究にも範囲を広げる必要性があることを示している。