

NSAIDs は難治性の膵臓がんに対して栄養飢餓選択的に作用する

○新澤 健太<sup>1</sup>, 加藤 敦<sup>1</sup>, 林崎 修也<sup>1</sup>, 金田 理<sup>1</sup>, 倉島 由紀子<sup>2</sup>, 畑 友佳子<sup>2</sup>, 鍛冶 聡<sup>2</sup>, 友原 啓介<sup>1</sup>, 足立 伊佐雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>富山大病院薬, <sup>2</sup>北陸大薬)

【目的】がんのなかでも膵臓がんは5年生存率が低く極めて悪性度が高い。膵臓がんは血流が乏しい環境下、すなわち栄養飢餓状態においても生存するという特徴を有しており、このことが既存の抗がん剤での治療を困難にさせている。膵臓がんに対して、栄養飢餓状態選択的に抗がん作用を発揮する化合物を見出すことができれば、膵臓がんに対する新たなアプローチが可能となる。当研究室ではこれまでに、呉茱萸アルカロイドをシーズにデザインした新規三環系化合物が栄養飢餓状態選択的に作用することを報告している。それに加えて、既存の薬剤のなかに栄養飢餓状態選択的に作用するものはないか、ドラッグリポジショニングの可能性を検討したところ、NSAIDs が候補化合物として得られたので報告する。

【方法】栄養飢餓状態における抗がん活性の評価は、膵臓がん細胞株 PANC-1 を通常の栄養培地または栄養飢餓培地を用いて培養し、サンプル化合物を添加後 MTT assay を実施して細胞生存率を算出することによって行った。

【結果・考察】栄養飢餓状態選択的な作用について検討を行った結果、フェナム酸系化合物（フルフェナム酸、トルフェナム酸、メフェナム酸）が栄養飢餓状態選択的な作用を有しているという知見が得られた。さらに、薬理学的な観点から検討を行った結果、これらの NSAIDs は COX 非依存経路で栄養飢餓状態の膵臓がんに対して作用を発現していることが示唆された。このことを踏まえ、構造的観点からフェナム酸系化合物の誘導体について検討したところ、部分的にはあるが、化合物の構造と栄養飢餓状態選択的な活性との間に相関性が見出された。本研究で得られた知見により、既存の薬剤である NSAIDs が、難治性である膵臓がんに対して、栄養飢餓状態選択的に作用する治療薬となる可能性が示された。