

悪性黒色腫(メラノーマ)に対するルペオールの効果

鳥取大学 農学部 共同獣医学科 獣医神経病・腫瘍学教育研究分野

助教 東 和生

1. はじめに

悪性黒色腫(メラノーマ)は皮膚などのメラニン産生細胞を由来とする悪性腫瘍の一つです。外科手術が可能であれば、外科手術が第一選択となりますが、临床上非常に悪性度が高く、再発を繰り返す場合が見られます。また、肺やリンパ節への遠隔転移も高率に起こります。化学療法や放射線治療については、明確な有効性が今のところ示されていません。これまでにキク科植物などに含まれる天然化合物(ルペオール)が、メラノーマ細胞の増殖を抑制することが多数報告されています。最近の研究では、犬のメラノーマ細胞の増殖を抑制することも明らかとなっています。しかしながら、これらの結果は細胞を用いた試験によるもので、実際の生体での効果は不明でした。私たちはまず、モデル動物

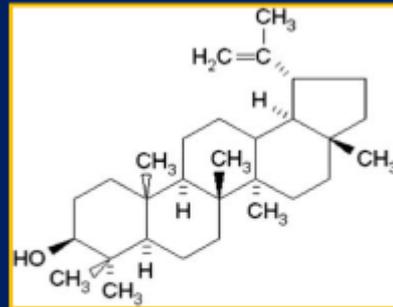
による検討を行いルペオールは全身投与がメラノーマの成長を抑制することを明らかにしました。また、世界で初めて犬のメラノーマに対するルペオール全身投与の有効性を報告しています。本稿では、これらの結果の概要をご紹介しますとともに、天然由来物質を利用した生体に負担の少ないがん治療の可能性に関して述べたいと思います。

2. ルペオールとは

ルペオールは、分子量 426.7 のトリテルペン化合物の一種です。天然には、キク科植物や果実などに含まれています。ルペオールの構造式を図 1 に示します。ルペオールの腫瘍に対する効果は、特にメラノーマに関してこれまでに多数報告されています。例えば、腫瘍細胞の分化誘導を行う、また腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することが報告されています。しかし、これらの効果は *in vitro* での効果ばかりで、実際の生体で抗腫瘍効果を有するかどうかは検討がなされていませんでした。

Lupeol

- キク科植物に含まれるトリテルペン化合物
- 抗腫瘍効果
- 抗炎症効果



分子量 : 426.7

49

図 1. ルペオールの構造式

3. 腫瘍モデルにおける腫瘍成長抑制効果

メラノーマモデルに、ルペオールを 1 回だけ腫瘍に直接あるいは皮下投与を行い腫瘍の大きさの変化を観察しました。その結果、皮下投与した際にも腫瘍に直性投与したときと同様の腫瘍成長抑制効果が認められました(図 2)。特にルペオール投与により、腫瘍の細胞分裂の抑制が起こっていることを組織学的に確認しました。また、ルペオール投与により腫瘍細胞のアポトーシスが起こっていることも併せて確認しています。今回の結果から、皮下投与でも直接投与と同等の抗腫瘍効果が見られたことから、ルペオールは皮下投与から全身循環

に移行し、腫瘍組織に届き抗腫瘍効果を発揮している可能性が示唆されます。

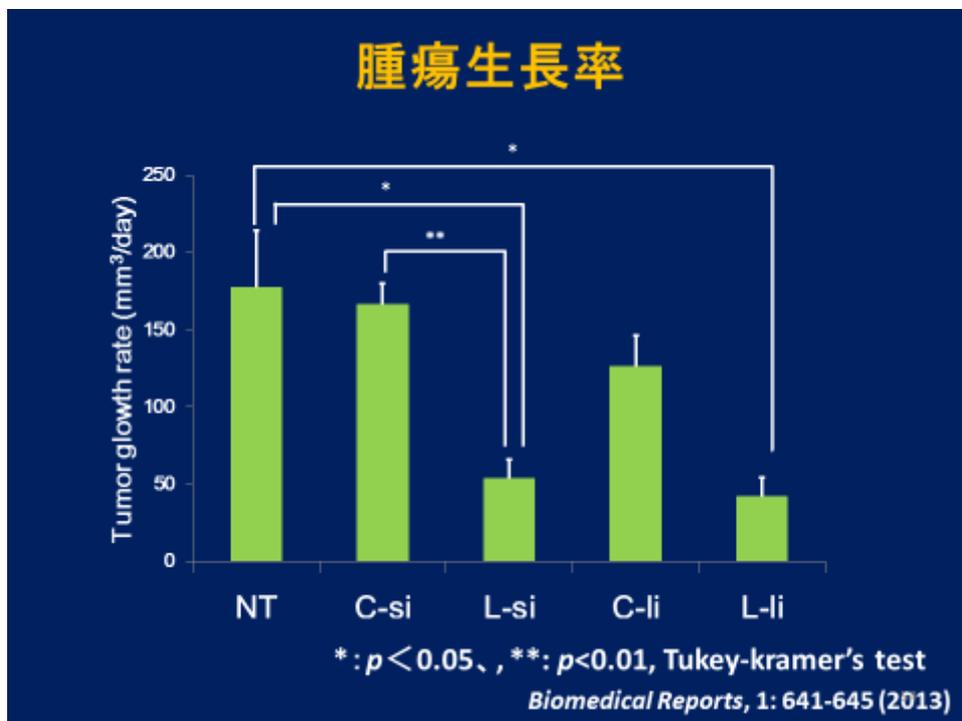


図 2. ルペオールの腫瘍生長抑制効果

NT : コントロール、C-si : 溶媒全身投与、L-si : ルペオール全身投与、C-li :
溶媒局所投与、L-li : ルペオール局所投与

4. メラノーマ罹患犬での効果

モデル動物での結果をもとに、メラノーマに罹患した犬 13 例に対してルペオールの効果を検討しました。今回は、外科手術を実施した後に、ルペオールの週 2 回から徐々に回数を減らし、約半年~2 年間メラノーマの再発・転移の有無を確認しました。13 例のうち完全切除(拡大手術)を行ったのは 2 例のみで、

その他は部分切除(不完全切除)でした。13 例のうちメラノーマの再発が見られたのが 3 例でしたが、遠隔転移は 1 例も確認されませんでした。特に臨床 Stage III の症例では、生存期間中央値が 210 日以上と従来の治療法よりも良い結果となりました。これらの結果は、転移が見られない早期のメラノーマにおいて、術後のルペオール接種が遠隔転移・再発を予防している可能性を示しています。接種期間中に副作用を認めた個体はありませんでした。

結果

Case No.	Stage	切除	併用療法	局所再発	遠隔転移	DFT ²⁾ (days)	ST ³⁾ (days)
C01	I	不完全	-	-	-	210	210
C02	I	不完全	-	-	-	210	210
C03	I	不完全	-	+	-	110	180
C04	II	不完全	Melphalan Piroxicam	+	-	170	186
C05	II	完全	-	-	-	187	187
C06	II	不完全	-	-	-	180	180
C07	II	不完全	PHCT	-	-	120	420
C08	II	不完全	PHCT, CV	+	-	234	490
C09	II	不完全	-	-	-	201	201
C10	III	不完全	-	-	-	248	248
C11	III	不完全	PHT	-	-	189	189
C12	III	不完全	-	-	-	39	39
C13	III	完全	PHCT, CV	-	-	486	528

DFT: 無病期間
ST: 生存期間

CV: がんワクチン
PHCT: 光線力学的温熱化学療法
PHT: 光線力学的温熱療法

63

図 3. 臨床例に対するルペオールの効果

5. 今後の展開

これまでに様々なメラノーマの動物にルペオールを使用しており、好成績を

残している事例も存在します。しかしながら、その効果は腫瘍の大きさ、リンパ節・肺などへの遠隔転移の有無により異なることもわかってきました。したがって、ルペオールのみでどのメラノーマにも対応可能なわけではなく、必要に応じて他の治療との併用を行う必要もあります。まだまだ、解決すべき課題もありますが、ルペオールを用いた治療は、生体への負担を最小限にしたがん治療を可能にする可能性があります。現在、獣医学領域ルペオール研究会(URL: <https://sites.google.com/site/lupeolforvet/home>)が起ち上げられ、ルペオールを治療に使用している動物病院も紹介されています。ひとくくりにメラノーマといっても、腫瘍の場所・状態、転移の有無、本人の健康状態により適切な治療は異なりますので、興味を持たれた方はお近くの獣医師にご相談ください。

参考文献；

1. Nitta M, Azuma K., et al. Systemic and local injections of lupeol inhibit tumor growth in a melanoma-bearing mouse model. Biomed Rep. 2013 Jul;1(4):641-645.
2. Yokoe I., Azuma K., et al. Clinical systemic lupeol administration for canine oral malignant melanoma. Mol Clin Oncol. 2015 Jan;3(1):89-92.