

研究課題：がんの骨転移と骨破壊への唐辛子成分カプサイシンの有効性

助成年度：平成 19 年度

1. 研究課題・内容の主旨

カプサイシンはトウガラシ (*Capsicum annuum*)に含まれる辛味成分であり、バニロイド骨格を有し、特異的な受容体 VR-1 (vanilloid receptor subtype 1)への結合を介して、生物活性を示す。これまでにカプサイシンは副腎髄質のアドレナリン分泌を促進して糖や脂質の代謝とエネルギー産生を増加すること、がん細胞の増殖を抑制すること、知覚神経からの CGRP (calcitonin gene-related peptide)の放出や発痛物質サブスタンス P の枯渇を促して鎮痛作用を制御することなどが報告されている。がん細胞が骨組織に転移すると骨の破壊と疼痛を起こして予後を大きく左右する。これまでに、カプサイシンの骨組織に対する作用はほとんど報告されておらず、がんの骨転移と骨破壊への有効性は報告がない。最近、我々は骨へ高率に転移するがん細胞として、マウス悪性黒色腫 (B16 メラノーマ) を確立し、100%の確率で骨へ転移して顕著な骨破壊を観察できるがん骨転移動物実験系を確立した。また、B16 細胞による骨破壊をカプサイシンが抑制することを培養系で見出している。そこで、本課題では、骨転移動物実験系を用いてカプサイシンによるがんの骨転移と骨破壊抑制の作用を、二つの方法①がんの骨転移と骨破壊に対するカプサイシンの影響②カプサイシンの骨破壊抑制作用のメカニズム解析により立証した。

2. 研究成果のアピール・ポイント

まず、がんの骨転移と骨破壊に対するカプサイシンの影響を確認した。マウス悪性黒色腫細胞をマウスの尾静脈より移入し、マウスに骨転移を発症させる。がん細胞の移入日より、カプサイシンを連日腹腔内投与し、18 日後に大腿骨を摘出し骨転移巣の有無を黒色結節の有無で確認すると共に大腿骨密度を測定し、骨破壊の程度を調べた。また、B16 細胞の転移について転移結節の計測により定量化し、カプサイシンの転移抑制作用の臓器選択性について検討した。その結果、18 日目において大腿骨の遠位部に著しい黒色の転移結節の形成が認められ、癌の骨転移に伴い、骨吸収が亢進して大腿骨密度は著しく低下した。一方、カプサイシンを投与したマウスにおいては、B16 細胞の骨転移領域が著しく縮小され、それに伴い大腿骨密度の有意な回復が認められた。さらに、B16 細胞の軟組織への転移について検討するため、肺表面における結節数を計数して、転移を定量化したところ、B16 細胞を移入したマウスでは肺表面に無数の黒色の転移結節が認められたが、カプサイシンの投与により、肺における結節数は有意に減少していた。次に、カプサイシンの骨破壊抑制作用のメカニズム解析を行った。新生仔マウスより採取した頭頂骨と B16 細胞を培養し、培養上清中の Ca 濃度を測定し、骨吸収活性を求めた。その際、培養系へのカプサイシンの添加を行い、カプサイシンの骨破壊に及ぼす影響について検討した。さらに、培養後の頭頂骨より total RNA を抽出し、破骨細胞分化因子 (RANKL) 発現について検討した。

その結果、癌細胞との共存培養により、骨吸収活性の著しい増加が認められたが、培養系にカプサイシンを添加することにより、骨吸収活性は有意に抑制された。さらに、頭頂骨における破骨細胞形成因子 RANKL の発現について検討したところ、B16 細胞との共存培養により RANKL mRNA 発現の亢進が認められたが、カプサイシンの併用添加により RANKL 発現は抑制された。さらに、カプサイシンの受容体の発現を検討したところ、骨芽細胞において VR-1 発現が認められた。従って、カプサイシンは骨芽細胞の VR-1 に作用して B16 細胞との共存培養によって亢進する RANKL 発現を抑制し、破骨細胞形成による骨吸収を抑制することが示唆された。

3. 研究成果に対する進捗ならびにその発展性

これまでに、カプサイシンの骨組織に対する作用はほとんど報告されておらず、がんの骨転移と骨破壊への有効性は報告がない。またこれまでにカプサイシンは癌の肺転移を抑制することが報告されているが、骨転移と骨破壊に対する作用については不明であった。本研究では癌の骨転移と骨破壊を定量的に評価できる B16 メラノーマ細胞の癌転移モデルを用いた解析により、カプサイシンが肺転移のみならず、骨転移と骨破壊を抑制する有用な癌治療因子であることを明らかにした。癌転移抑制の機序としてカプサイシンが癌細胞に直接作用して増殖や浸潤を抑制する可能性や樹状細胞を活性化して宿主の腫瘍免疫を亢進させて間接的に癌の増殖を間接的に抑制する可能性が考えられる。本研究の成果は、あらたな癌の治療法の開発へ大きく貢献できると考えている。

4. 研究成果に対する活用と今後の展望

本研究により、唐辛子に含まれる辛味成分カプサイシンは癌の骨および肺転移と骨破壊を抑制する有用な癌治療因子であることを明らかにした。骨転移癌は癌疾患の中でも難治性であり、根治的な治療が難しいといわれている。一般的には化学療法が汎用され、副作用が少なくかつ治療効果の高い治療薬の開発には至っていないが、本研究により明らかとなったカプサイシンの作用により、癌細胞の増殖抑制、骨破壊阻止において高い効果が期待できる。またカプサイシンという天然由来因子を用いることで副作用の発現が少ないと考えている。今後は、骨および肺転移と骨破壊抑制作用の全容解明を進め、癌の治療や予防法の確立に寄与したいと考えている。

5. 代表研究者として研究に関連する自己アピール

代表者らは、骨と歯の領域の専門家であり骨粗鬆症や歯周病などの発症機構を解明し、さらに、これら骨や歯の病気を予防する天然成分の検索を実施してきた。その中で、がんの骨転移と骨破壊への唐辛子成分カプサイシンの有効性について、明らかにし、特許出願した(特開 2008-69088)。今後は、さらに癌の骨転移と骨破壊について、培養系の *in vitro* 試験と動物を用いた *in vivo* 試験での研究を進め、カプサイシンを用いた癌の治療/予防剤を開発および検討していく予定である。