

植物由来セスキテルペン類によるがんおよびがん性疼痛の予防・治療効果の実証

岩井 治樹

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 歯科機能形態学分野,
890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

要旨

大腸がんの標準的な抗がん剤治療で使用されるオキサリプラチンは、約 90%の患者で末梢神経障害が生じ、抗がん剤の投薬中断や生活の質の低下を招く。植物に含まれる β -カリオフィレンと β -カリオフィレンオキシドは、低毒性で経口バイオアベイラビリティが高く、鎮痛作用とオキサリプラチンの抗がん効果を増強することが近年明らかにされた。しかし、これらの結果と臨床とを結びつける動物モデルを用いた基礎的研究はない。本研究では、マウスにおいてオキサリプラチン投与後に生じる行動異常を β -カリオフィレンと β -カリオフィレンオキシドにより改善できるか検討した。C57BL/6J マウスにオキサリプラチンと β -カリオフィレンあるいは β -カリオフィレンオキシドを投与した後、体重、自発活動量、不安様行動、冷感覚を行動試験にて評価した。統計的な有意差は得られなかったが、 β -カリオフィレンは、オキサリプラチン投与による体重減少、不安様行動、冷感覚過敏への改善傾向、 β -カリオフィレンオキシドは、不安様行動および冷感覚過敏への改善傾向が見られた。ここから β -カリオフィレンと β -カリオフィレンオキシドは、抗がん剤治療における生活の質の低下を予防できる可能性が考えられた。

1. 緒言

2021 年度の日本人の死因別死亡率の第 1 位は悪性腫瘍で、死亡総数の 26.5%、実に 38 万人が亡くなっている¹⁾。この中で大腸がんは、罹患者数・男性 2 位、女性 2 位、総数第 1 位であり、死亡者数・男性 2 位、女性 1 位、総数第 2 位と非常に大きい値を示す²⁾。さらに大腸がんは、日本に限らず、世界で 3 番目に多いがんで、世界で 4 番目に多いがんによる死亡原因であり、年間新規患者数は 100 万から 200 万人、年間の死亡者数は 60 万人に及ぶ³⁾。

大腸がんの 5 年生存率は、リンパ節に転移のあるステージ 3 で 69.0%であるのに対し、他臓器に転移のあるステージ 4 で 17.2%と大きく低下する⁴⁾。ステージ 3 以降の治療では抗がん剤が威力を発揮し、生存期間を見ると無治療だと 6 ヶ月であるのに対し、抗がん剤を用いると 20 ヶ月以上に延伸する⁵⁾。ここから 2004 年以降、オキサリプラチンとフルオロピリミジンを用いた併用療法が標準的な術後補助療法となっている⁶⁾。

オキサリプラチンは有効性の高い抗がん剤として用いられる反面、特徴的な副作用

として化学療法誘発性末梢神経障害が生じる。急性症状として 85–95%でうずきやしびれを伴う冷感覚過敏が、慢性症状として 10–15%で触覚過敏あるいは感覚喪失が生じる⁷⁾。化学療法誘発性末梢神経障害は適切な治療法あるいは予防戦略がなく、身体機能、日常活動、楽しみ、社会的関係、あるいは仕事などに支障をきたし、がんサバイバーの生活の質 (QOL) を著しく低下させることから⁸⁾、この解決方法の登場が期待されている。

木材、香辛料、食用植物の香り成分であるセスキテルペン類の β -カリオフィレン (BCP) とその酸化誘導体の β -カリオフィレンオキシド (BCPO) は、バジル、シナモン、ブラックペッパー、クローブ、大麻、ラベンダー、オレガノ、ローズマリーなどで多く含まれ、抗炎症、抗がん作用、抗菌作用、抗酸化作用、鎮痛作用があり、低毒性で、安全性および経口バイオアベイラビリティが高く、アメリカ食品医薬品局 (FDA) および欧州食品安全機関 (EFSA) により食品添加物として認可されている^{9,10)}。

BCP は、常習性のない鎮痛を導くカンナビノイド 2 の選択的アゴニストであり¹¹⁾、BCPO は、冷感覚受容体 TRPM8 受容体のアンタゴニストである¹²⁾。さらに、BCP は、がん細胞株の増殖を抑制するだけではなく、大腸がん細胞株においてオキサリプラチンの抗がん作用を増強する¹³⁾。これらのことから、BCP と BCPO は、大腸がんにおけるオキサリプラチン併用療法における短所をカバーし、長所を増強させる有力な候補であることが考えられるが、これらを統合する動物モデルによる研究は皆無である。そこで本研究では、マウスにおいてオキサリプラチン投与後に生じる行動異常を BCP および BCPO により改善できるか検討を行った。

2. 方法

C57BL/6J マウスに 0 あるいは 10mg/kg オキサリプラチンを腹腔内投与した後、0 あるいは 100mg/kg BCP または 0 あるいは 10mg/kg BCPO を経口投与した。経時的に体重を計測し、自発活動量をオープンフィールド試験にて、不安様行動を高架式十字迷路試験にて、冷感覚をコールドプレート試験にて評価した。

3. 結果

3-1. BCP

オキサリプラチンをマウスに投与した結果、オキサリプラチン 0mg/kg 投与群と比較し、オキサリプラチン 10mg/kg 投与群では体重が有意に減少した (Fig. 1A)。BCP 100mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCP 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、体重の減少が緩やかとなる傾向を示したが、有意ではなかった (Fig. 1B)。オープンフィールド試験では、BCP 100mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCP 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、総走行距離に変化はなかった (Fig. 1C)。高架式十字迷路試験では、BCP 100mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCP 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、オープンアームの滞在時間が増加する傾向を示したが、有意ではなかった (Fig.

1D)。コールドプレート試験では、BCP 100mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCP 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、逃避行動回数が減少する傾向を示したが、有意ではなかった (Fig. 1E)。

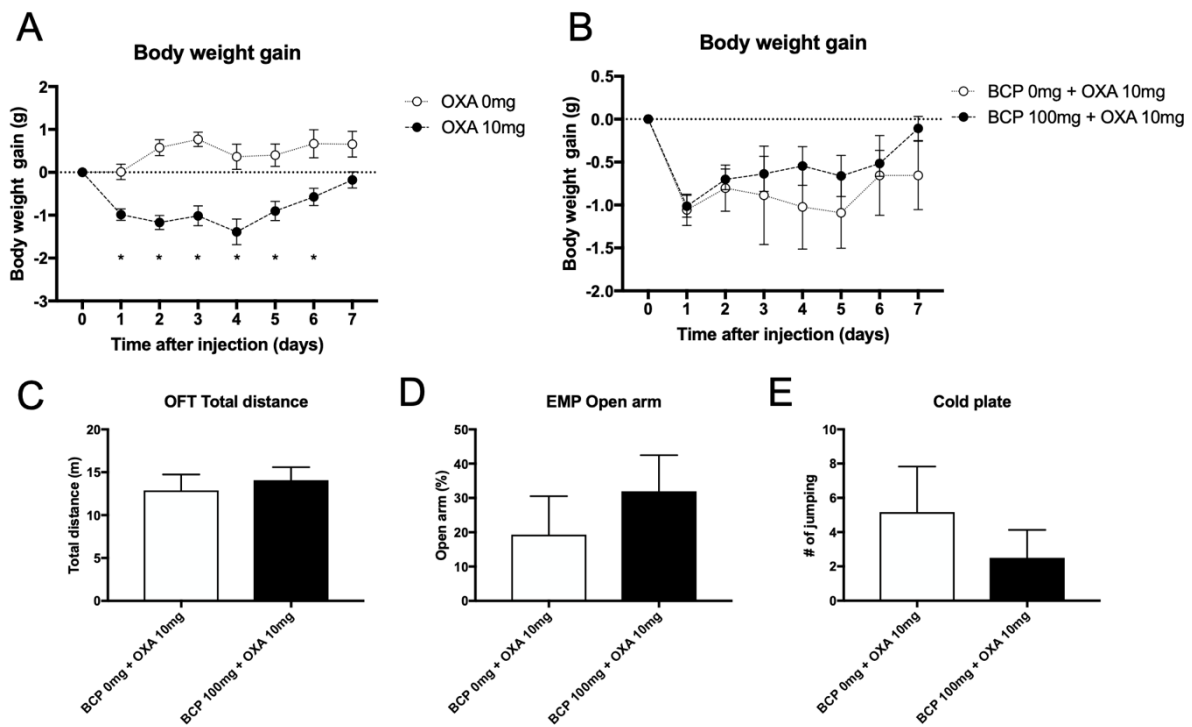


Figure 1. Effects of BCP and oxaliplatin administration on mouse behavior. Body weight gain after oxaliplatin administration (A). Body weight gain (B), open field test (OFT) (C), elevated plus maze (EPM) (D), and cold plate test (E) after BCP and oxaliplatin administration. Data are presented as SEM (n = 5–6). * $P < 0.05$.

3-2. BCPO

BCPO 10mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCPO 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、体重の変化はなかった (Fig. 2A)。オープンフィールド試験では、BCPO 10mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCPO 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、総走行距離が減少する傾向を示したが、有意ではなかった (Fig. 2B)。高架式十字迷路試験では、BCPO 10mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCPO 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、オープンアームの滞在時間が増加する傾向を示したが、有意ではなかった (Fig. 2C)。コールドプレート試験では、BCPO 10mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群は、BCPO 0mg/kg + オキサリプラチン 10mg/kg 投与群と比較し、逃避行動回数が減少する傾向を示したが、有意ではなかった (Fig. 2D)。

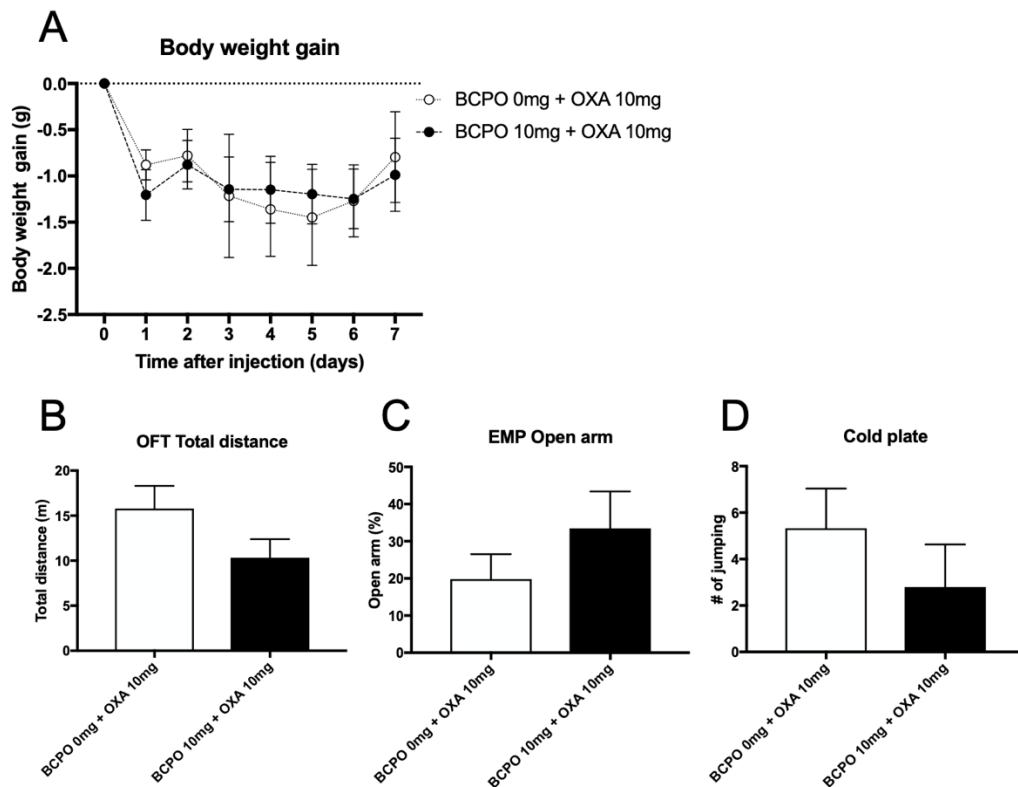


Figure 2. Effects of BCPO and oxaliplatin administration on mouse behavior. Body weight gain (A), open field test (OFT) (B), elevated plus maze (EPM) (C), and cold plate test (D) after BCPO and oxaliplatin administration. Data are presented as SEM (n = 5–6). * $P < 0.05$.

4. 考察

BCP および BCPO は、鎮痛¹¹⁾ および冷刺激を抑制¹²⁾ することから、オキサリプラチンによって生じる神経障害あるいは抗がん剤治療によって生じる不安などの症状を改善できることを期待した。本研究で BCP は、オキサリプラチン投与による体重減少、不安様行動、冷感覚過敏への改善傾向、BCPO は、不安様行動および冷感覚過敏への改善傾向が見られたが、いずれも統計的な有意差は得られなかった。これは検討するサンプル数およびバラツキなどの問題が考えられる。一方、BCPO は、統計的な有意差はないが、BCPO 未投与群と比較し、自発運動量の減少傾向が見られた。BCPO は安全性の高い BCP と異なり、遺伝毒性がないことが示されているとはいえ、欧州食品安全機関により毒性リスクの評価が保留されている面もある¹⁴⁾。ここから現時点で安全な利用には BCPO よりも BCP が適している可能性が考えられる。

5. 結論

BCP と BCPO は、抗がん剤治療における生活の質 (QOL) の低下を予防できる可能性が考えられた。今後、身体の諸症状を改善させるさまざまな植物由来成分を用いた研究の発展が期待される。

謝辞

本研究は、公益財団法人サンケイ科学振興財団の助成により遂行できました。心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省 (2021) 令和 3 年 (2021) 人口動態統計 (確定数) の概況, <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/>
- 2) 国立がん研究センター (2024) 最新がん統計, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 3) Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *Lancet* (London, England), 383(9927), 1490–1502.
- 4) 国立がん研究センター (2024) 院内がん登録生存率集計結果閲覧システム, 2015 年 5 年生存率, <https://hbcr-survival.ganjoho.jp/graph#h-title>
- 5) Meyerhardt, J. A., & Mayer, R. J. (2005). Systemic therapy for colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, 352(5), 476–487.
- 6) Grothey, A., Sobrero, A. F., Shields, A. F., Yoshino, T., Paul, J., Taieb, J., Souglakos, J., Shi, Q., Kerr, R., Labianca, R., Meyerhardt, J. A., Vernerey, D., Yamanaka, T., Boukovinas, I., Meyers, J. P., Renfro, L. A., Niedzwiecki, D., Watanabe, T., Torri, V., Saunders, M., Sargent, D. J., Andre, T., Iveson, T. (2018). Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *The New England journal of medicine*, 378(13), 1177–1188.
- 7) Kang, L., Tian, Y., Xu, S., & Chen, H. (2021). Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment. *Journal of neurology*, 268(9), 3269–3282.
- 8) Mols, F., Beijers, T., Vreugdenhil, G., & van de Poll-Franse, L. (2014). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(8), 2261–2269.
- 9) Fidy, K., Fiedorowicz, A., Strzdała, L., & Szumny, A. (2016). β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide-natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer medicine*, 5(10), 3007–3017.
- 10) Galaj, E., & Xi, Z. X. (2019). Potential of Cannabinoid Receptor Ligands as Treatment for Substance Use Disorders. *CNS drugs*, 33(10), 1001–1030.
- 11) Kuwahata, H., Katsuyama, S., Komatsu, T., Nakamura, H., Corasaniti, M. T., Bagetta, G., ... & Takahama, K. (2012). Local peripheral effects of β -Caryophyllene through CB 2 receptors in neuropathic pain in mice. *Pharmacology & Pharmacy*, 3(04), 397.
- 12) Zhou, W., Yang, S., Li, B., Nie, Y., Luo, A., Huang, G., Liu, X., Lai, R., & Wei, F. (2020). Why wild giant pandas frequently roll in horse manure. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America, 117(51), 32493–32498.

- 13) Ambrož, M., Šmatová, M., Šadibolová, M., Pospíšilová, E., Hadravská, P., Kašparová, M., Skarková, V. H., Králová, V., & Skálová, L. (2019). Sesquiterpenes α -humulene and β -caryophyllene oxide enhance the efficacy of 5-fluorouracil and oxaliplatin in colon cancer cells. *Acta pharmaceutica* (Zagreb, Croatia), 69(1), 121–128.
- 14) Di Sotto, A., Maffei, F., Hrelia, P., Castelli, F., Sarpietro, M. G., & Mazzanti, G. (2013). Genotoxicity assessment of β -caryophyllene oxide. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 66(3), 264–268.

Demonstration of the Preventive and Therapeutic Effects of Plant-Derived Sesquiterpenes on Cancer and Cancer Pain

Haruki Iwai

Department of Oral Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, Kagoshima 890-8544, Japan.

Oxaliplatin is used in standard anticancer therapy for colorectal cancer and causes peripheral neuropathy in about 90% of patients. This will either prevent patients from receiving anticancer drugs or reduce their quality of life. β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide, found in plants, have recently been shown to have low toxicity, high oral bioavailability, and potentiate the analgesic and anticancer effects of oxaliplatin. However, there are no studies using animal models that link these results to clinical practice. In the present study, we investigated whether β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide can ameliorate behavioral abnormalities that occur after

oxaliplatin administration in mice. C57BL/6J mice were evaluated for body weight, spontaneous activity, anxiety-like behavior, and cold sensation after receiving oxaliplatin and β -caryophyllene or β -caryophyllene oxide. Although no statistically significant differences were obtained, β -caryophyllene showed a trend toward improvement in weight loss, anxiety-like behavior, and cold hypersensitivity with oxaliplatin, and β -caryophyllene oxide showed a trend toward improvement in anxiety-like behavior and cold hypersensitivity. Thus, β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide may be able to prevent the deterioration of quality of life during anticancer drug treatment.