



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Evaluation of antineoplastic activity of artemisinin-derived trioxanes in canine tumors [an abstract of dissertation and summary of dissertation review]
Author(s)	細谷, 謙次
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第6883号
Issue Date	2013-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53214
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kenji_Hosoya_abstract.pdf, 「論文内容の要旨」



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：細谷 謙次

学位論文題名

Evaluation of antineoplastic activity of artemisinin-derived trioxanes in canine tumors

（イヌ悪性腫瘍に対するアルテミシニン誘導体トリオキサンの抗腫瘍効果に関する研究）

アルテミシニンは、ヨモギ類植物である青蒿（セイコウ：*Artemisia annua*）より分離される薬効成分であり、アルテミシニン誘導体トリオキサンは、人マラリアに対する第一選択薬とされている。近年、アルテミシニンやその誘導体のヒト由来腫瘍細胞株に対する細胞障害作用が報告され、抗腫瘍薬としての研究が盛んに行われているが、犬由来腫瘍での報告はない。

本研究では、経口投与アルテミシニンの腫瘍罹患犬に対する安全性の検証および臨床的抗腫瘍効果ならびに薬物代謝の評価を行い、高い安全性と一部の自然発生腫瘍に対する腫瘍縮小効果を確認した。しかしながら、経口投与されたアルテミシニンの **Bioavailability** は低く、より活性の高いジヒドロアルテミシニンへの代謝は不完全にしか認められなかったため、他のアルテミシニン誘導体の非経口投与が望ましいと思われた。

ジヒドロアルテミシニンの *in vitro* での抗増殖作用およびアポトーシス誘導作用を4つの犬骨肉腫細胞株および2つの犬組織球性肉腫細胞株で確認した。得られた IC_{50} 値から、抗腫瘍活性を有するジヒドロアルテミシニンの血中濃度は臨床的に達成可能であると思われたが、現在用いられているアルテミシニン薬用量よりも高い用量が必要であることが示唆された。

また、ジヒドロアルテミシニンの抗腫瘍効果発現機序と考えられている活性酸素による細胞障害について、犬骨肉腫細胞株を用いて実際に細胞内活性酸素量がジヒドロアルテミシニンの濃度依存性に上昇すること、さらに、この反応が培地内の鉄分をキレートすることで抑制されることを確認した。また、複数の犬組織球性肉腫細胞株を用いた実験にて、細胞内鉄量を増加または減少させることにより、ジヒドロアルテミシニンの細胞障害性に対する感受性が細胞内鉄量に比例して増加または減少することが確認され、上記実験結果と合わせて、ジヒドロアルテミシニン

による細胞障害作用は、鉄を介したフリーラジカルの産生およびそれによる細胞構造の損傷によると考えられた。

また、犬臨床例からの腫瘍サンプルを用いた組織内鉄含有量の測定では、組織球形肉腫および肝細胞癌組織を含む、複数の腫瘍組織サンプルにて高い鉄含有量が示された。本研究の結果は今後の犬腫瘍におけるアルテミシニン誘導体の抗腫瘍活性および臨床応用に関する研究の基礎となるものと考えられる。