

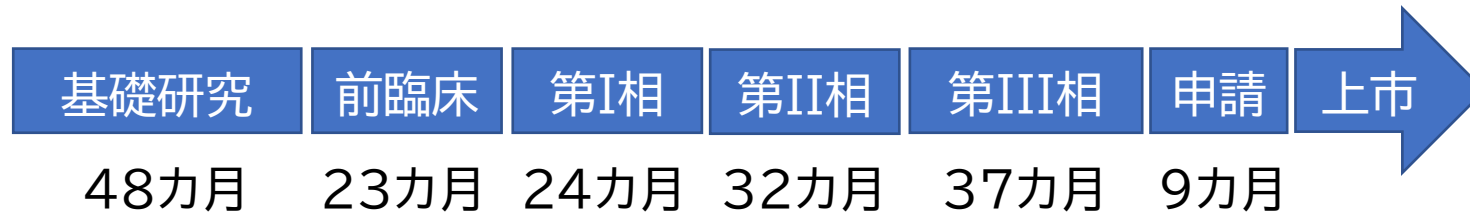
# うがい薬の成分が がん細胞の転移や悪性化を抑える

神奈川工科大学 工学部  
応用化学生物学科

教授 井上 英樹

2025年10月7日

- ・新薬の開発には10年以上の時間と、数百億円～数千億円の費用が必要
- ・開発成功率は年々低下



基礎研究(51.7%)→前臨床(91.7%)→第I相(55.3%)→  
第II相(26.2%)→第III相(52.2%)→申請(95.5%)

総合的な成功率  
3.4%

新規化合物(低分子)の合成からスタートすると承認まで  
1分子：12888分子(2000年～2004年)  
1分子：30807分子(2020年～2023年)

# ドラッグ・リポジショニング

上市されている医薬品の新たな薬効を発見し、実用化につなげる研究

- ・安全性は評価済み
- ・開発費が抑えられる
- ・開発期間の短縮

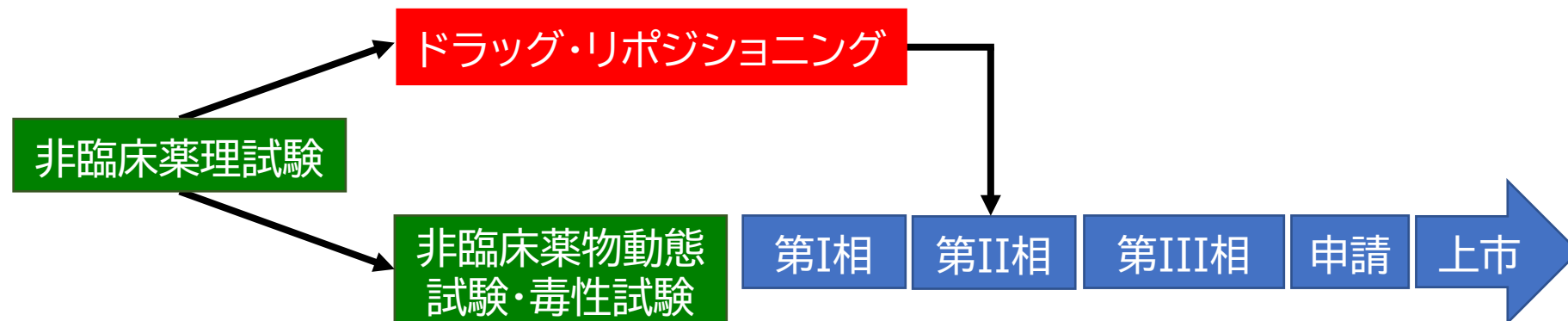


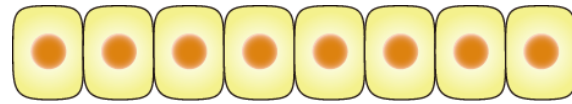
表 ドラッグ・リポジショニングの例

薬品名	新規適応	開発時の適応
アマンタジン	パーキンソン病	インフルエンザ
バルプロ酸	偏頭痛予防	てんかん
ゾニサミド	パーキンソン病	てんかん
ミノキシジル	発毛	高血圧
アビガン	新型コロナウイルス感染症	インフルエンザ
アスピリン	抗血小板(抗血栓)	解熱鎮痛

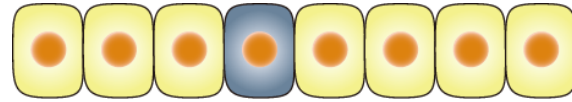
- ➡ アスピリンは大腸がんの前駆病変であるポリープの再発を40%抑制
- ➡ アスピリンはグルタミン代謝を活性化させるためグルタミン代謝阻害薬との併用でより強い抗がん効果(京都府立大の研究、*Cancers* 2020, 12(5), 1097)



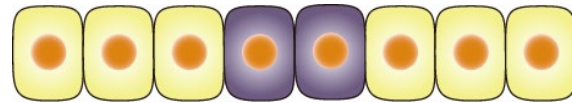
# がんの発生



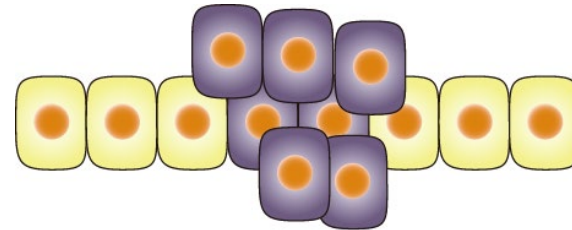
正常な細胞



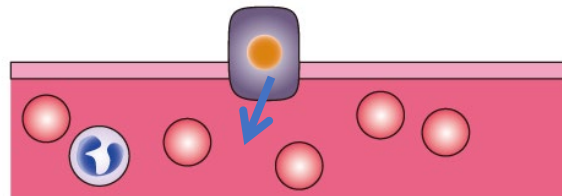
細胞中の遺伝子が様々な原因で傷つき、異常な細胞ができる



異常な細胞内の遺伝子の傷が増え、さらに異常な細胞が増える  
異常な細胞がかたまりになる  
(腫瘍)



がん細胞の一部は周囲の組織に広がってゆくとともに血管に移動し、全身へと広がる  
(浸潤、転移)



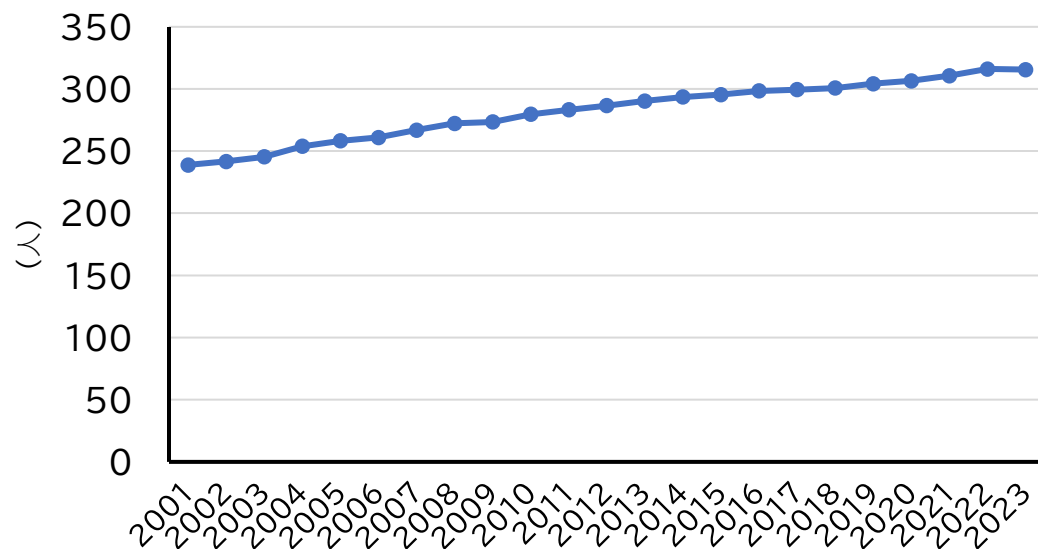
→遺伝子が傷つき変異する段階(イニシエーション)  
→がんの芽となる細胞の増殖が促進される段階(プロモーション)  
→悪性のがんとなる段階(プログレッション)

数年～数十年



# 日本におけるがんによる死亡数は年々増加

がんによる死亡数(10万人あたり)



治療成績は向上しつつあるも、高齢化によりがん患者も増加

①外科手術

②放射線療法

③化学療法

殺細胞性抗がん剤

:がん細胞のDNA合成や細胞分裂を阻害

分子標的薬

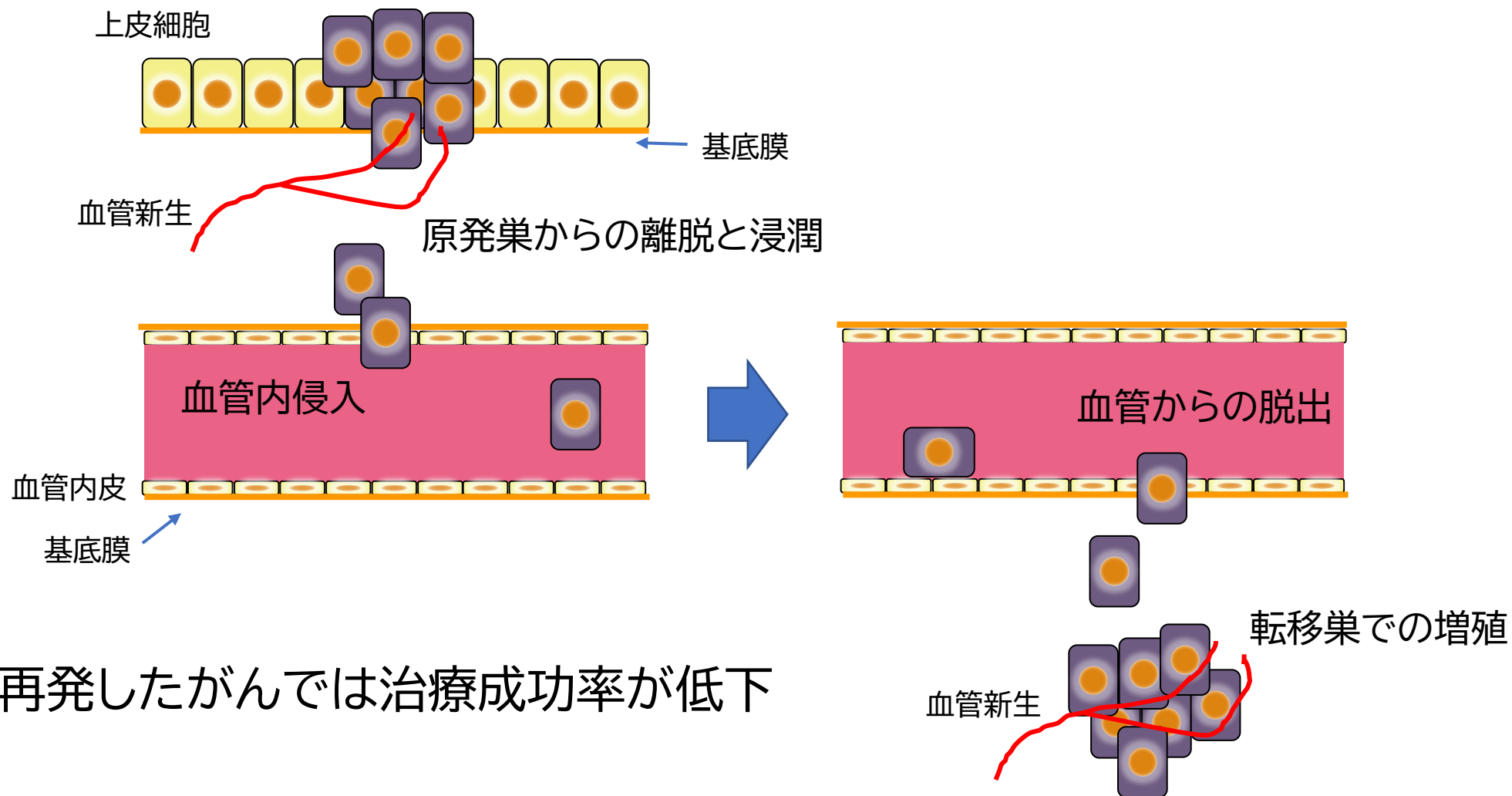
:がんの原因タンパク質のはたらきを阻害

免疫チェックポイント阻害薬

:がん細胞が免疫応答から逃れるはたらきを阻害

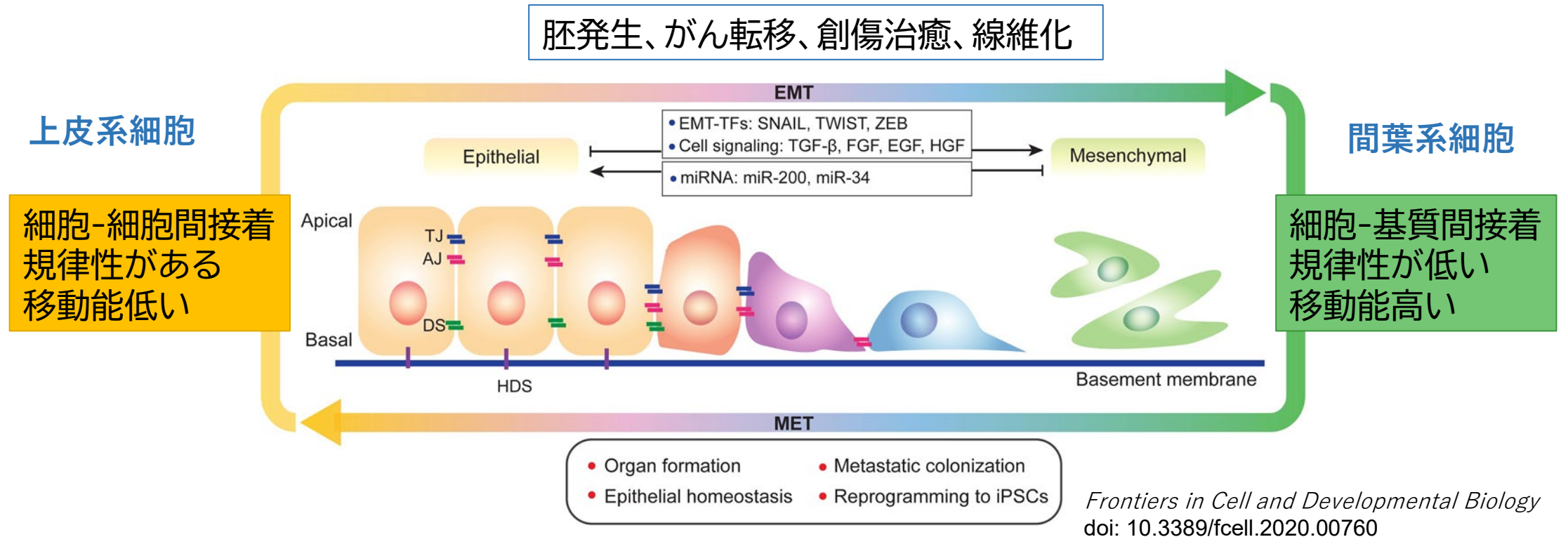
# がんの転移

腫瘍(原発巣)でのがん細胞増殖



転移・再発したがんでは治療成功率が低下

# 上皮間葉転換(EMT)とがんの転移、悪性化



上皮間葉転換(EMT)は、細胞への刺激に応じて、上皮細胞がE-カドヘリン(細胞同士を連結して繋ぎ止める分子)の発現を失い、間葉マーカーであるN-カドヘリンが増加し、運動能の高い間葉系細胞の性質を獲得する現象を指す。EMTは器官形成や創傷治癒、組織線維化など、様々な生理的・病理的生命現象に関与するが、がん細胞が高い運動能を獲得して浸潤・転移する際にも重要であることが知られている。



## 転移を抑制する視点での抗がん剤

- ・アスピリン

→免疫系の活性化？

- ・チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)

→転移を促進するタンパク質を分解(2023年東北大)

- ・短鎖合成mRNA

→がん細胞殺傷活性の向上(2025年岐阜大)

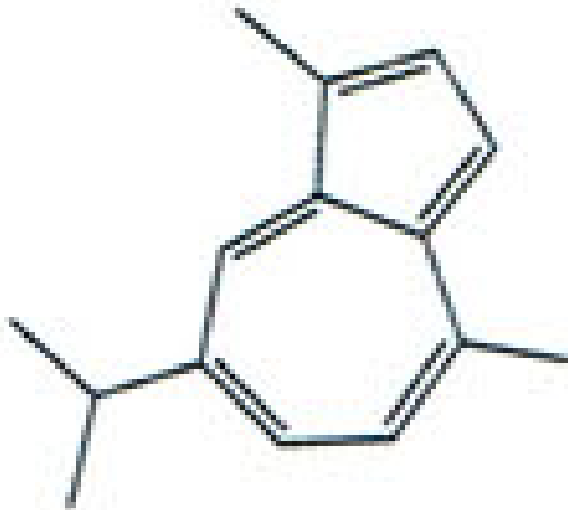


近年注目されつつあるが、種類は少なく製品化に至っていない

# グアイアズレン

グアイアズレンは濃青色の、二環式セスキテルペン。  
ユソウボクやジャーマンカモミールの精油成分に含まれ、抗炎症作用を持つ。

口内炎、皮膚炎、胃潰瘍等の抗炎症薬として用いられる。スルホン化したアズレンスルホン酸ナトリウムなどが医薬品として用いられる(青色のうがい薬が好例)。水溶性グアイアズレンをラットに投与した場合、LD<sub>50</sub>は1550mg/kg、赤血球減少等の毒性が140mg/kgで現れた。→低毒性



C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>  
分子量:198.3

①本剤の抗炎症作用は、白血球遊走阻止作用及び肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用等によるものである。下垂体-副腎系を介さず、また、PGE<sub>2</sub>生合成阻害作用を示さない。このことから、本剤は炎症組織に対する直接的な局所作用を発揮すると考えられている<sup>1)2)</sup>。

②ジメチルイソプロピルアズレンは皮下及び腹腔内投与により、デキストラン浮腫、ヒアルロニダーゼ浮腫、ホルマリン浮腫(ラット)<sup>1)3)</sup>を、また塗布により、紫外線紅斑(ウサギ)<sup>4)</sup>、クロトン油皮膚炎(ウサギ)<sup>4)</sup>、テレビン油皮膚炎(マウス)<sup>4)</sup>、熱性炎症(マウス)<sup>5)</sup>を抑制する。

③創傷治癒促進作用

塗布により、機械的皮膚剥離、火傷等の実験的創傷に対し治癒促進作用を示す(ウサギ)<sup>4)</sup>。

④抗アレルギー作用

腹腔内投与及び塗布により受動性皮膚過敏反応を軽減する(ラット)<sup>1)</sup>。

1) 山崎英正ほか, 日薬理誌, 54 (2), 362-77, (1958)

2) 柴田芳久ほか, 薬理と治療, 14 (3), 1303-11, (1986)

3) 宇田昭夫, 日薬理誌, 56 (5), 1151-63, (1960)

4) 中村家政ほか, 臨皮泌, 12 (7), 769-78, (1958)

5) Caujolle F, et al., Cong Soc Pharm France., 9 (6), 123-8, (1957)

## 化粧品成分オンラインより

<https://cosmetic-ingredients.org/colorants/1138/>

局外規2002規格の基準を満たした成分が収載される日本薬局方外医薬品規格2002に収載  
外原規2021規格の基準を満たした成分が収載される医薬部外品原料規格2021に収載

20年以上の使用実績

皮膚刺激性:ほとんどなし(データなし)

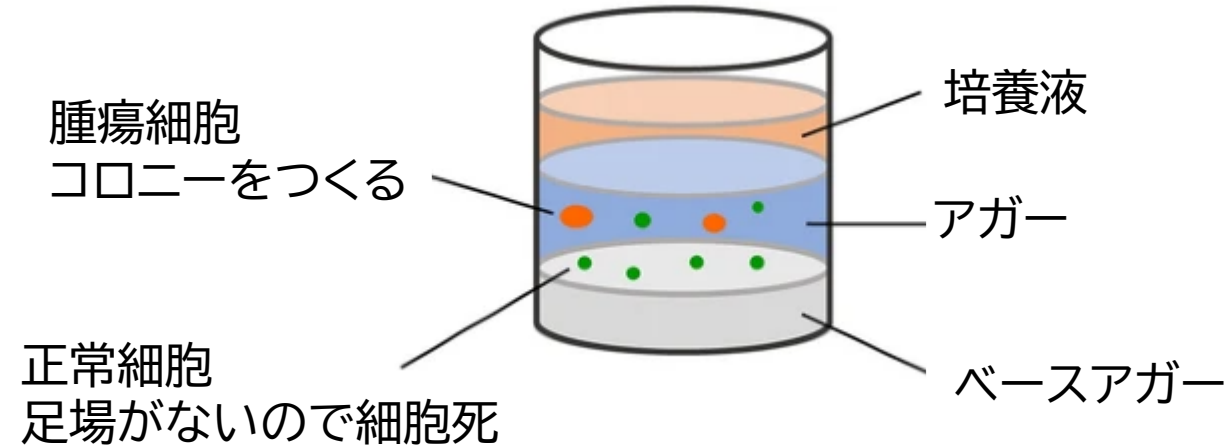
眼刺激性:詳細不明

皮膚感作性(アレルギー性):ほとんどなし(データなし)



# グアイアズレンは毒性の低い医薬品

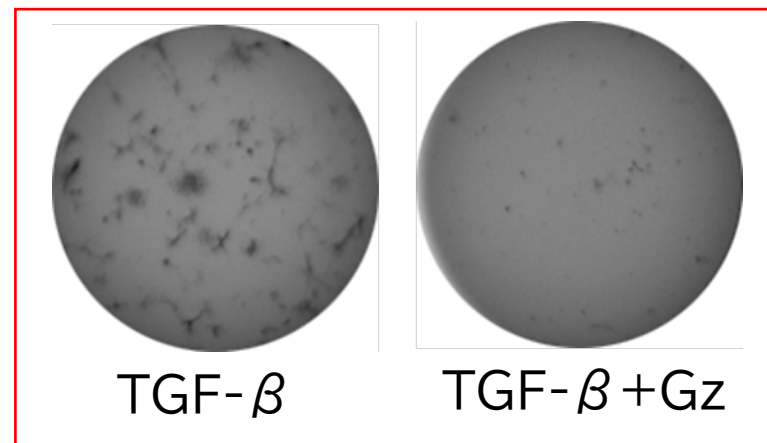
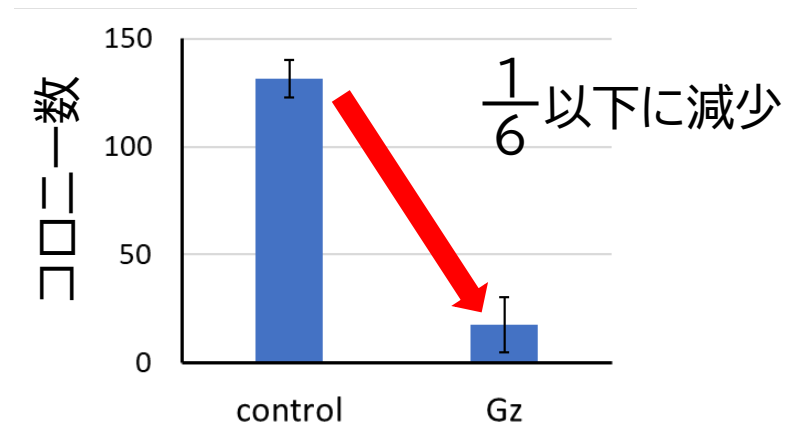
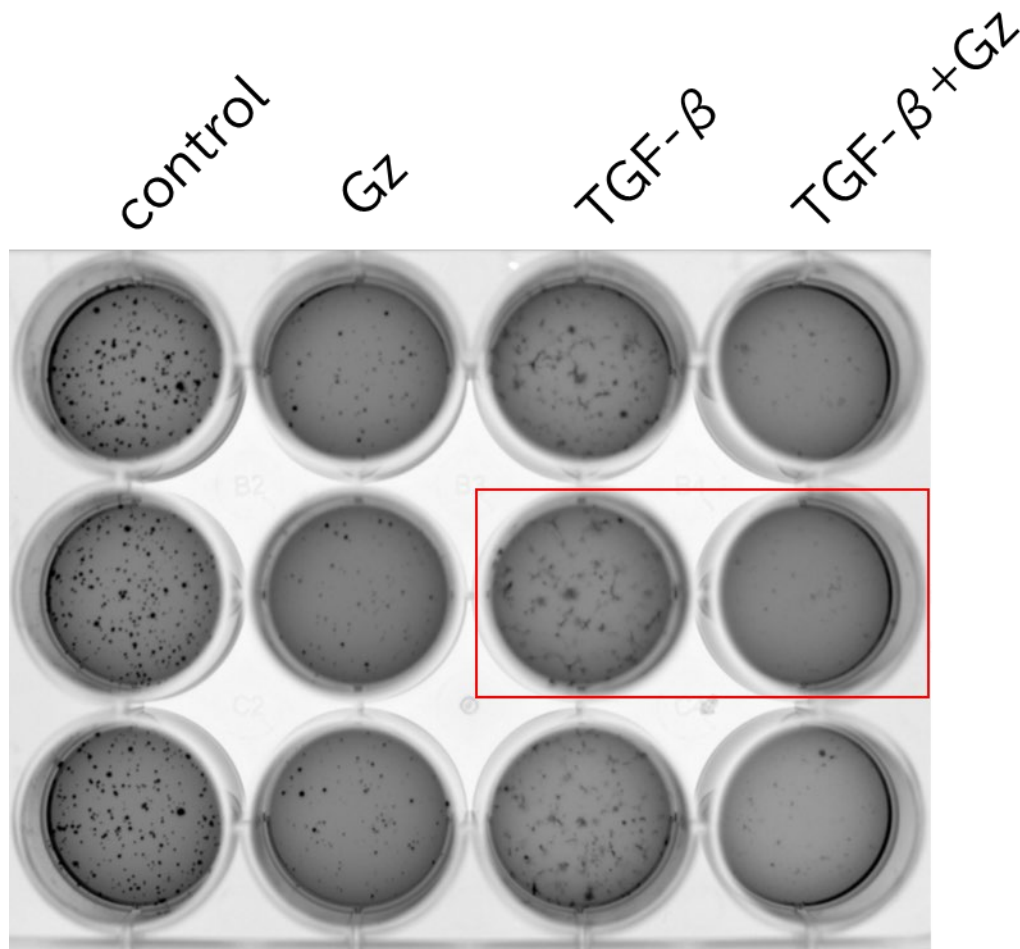
# コロニー形成アッセイ



*Scientific Reports* 13: 5405 (2023)を一部改変

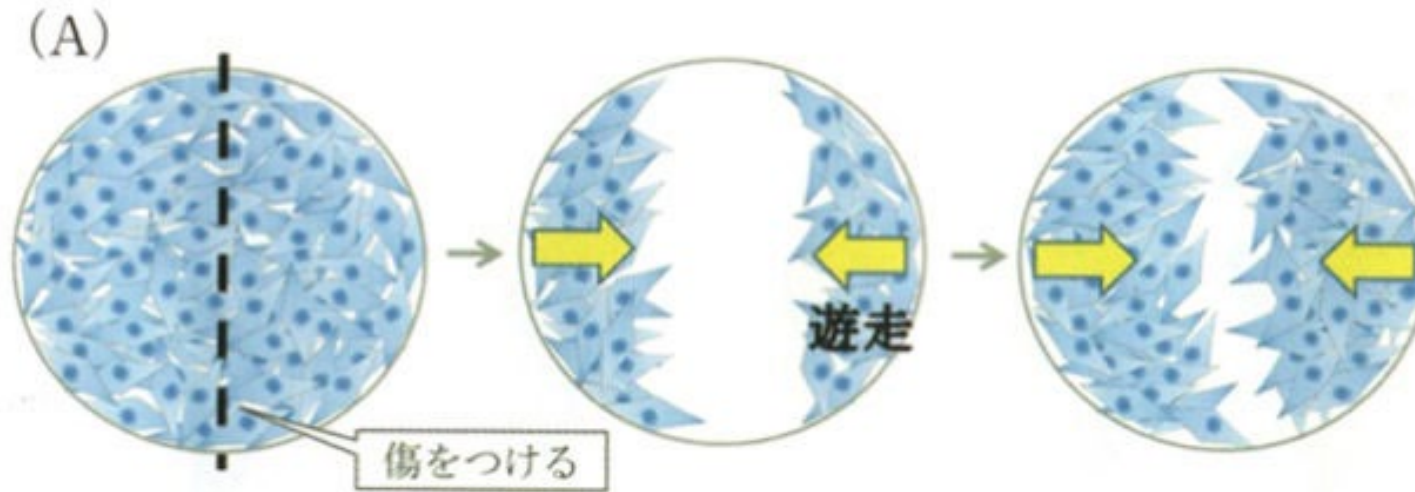
細胞は接着する組織(足場)がないと増殖できないが、がん細胞は足場非依存的に増殖する。寒天(アガー)は細胞にとっての足場とならないため、アガー中に細胞を埋めるとがん細胞のみが増殖する。この状態での細胞増殖活性をグアイアズレンの有無で検討した。

## グアイアズレン(Gz)は軟寒天培地上のコロニー形成と細胞移動を阻害する



軟寒天培地中のA549細胞(肺基底上皮腺癌細胞株)はDMSOのみ(control)やTGF- $\beta$  (EMT促進因子)添加でコロニー形成したが、グアイアズレン(Gz) 100  $\mu$ Mの添加で目視で確認できるレベルのコロニー数が<15%まで減少した。また、軟寒天培地中でのTGF- $\beta$ 誘導後の細胞数だけでなく細胞移動も阻害した。

# スクラッチアッセイ

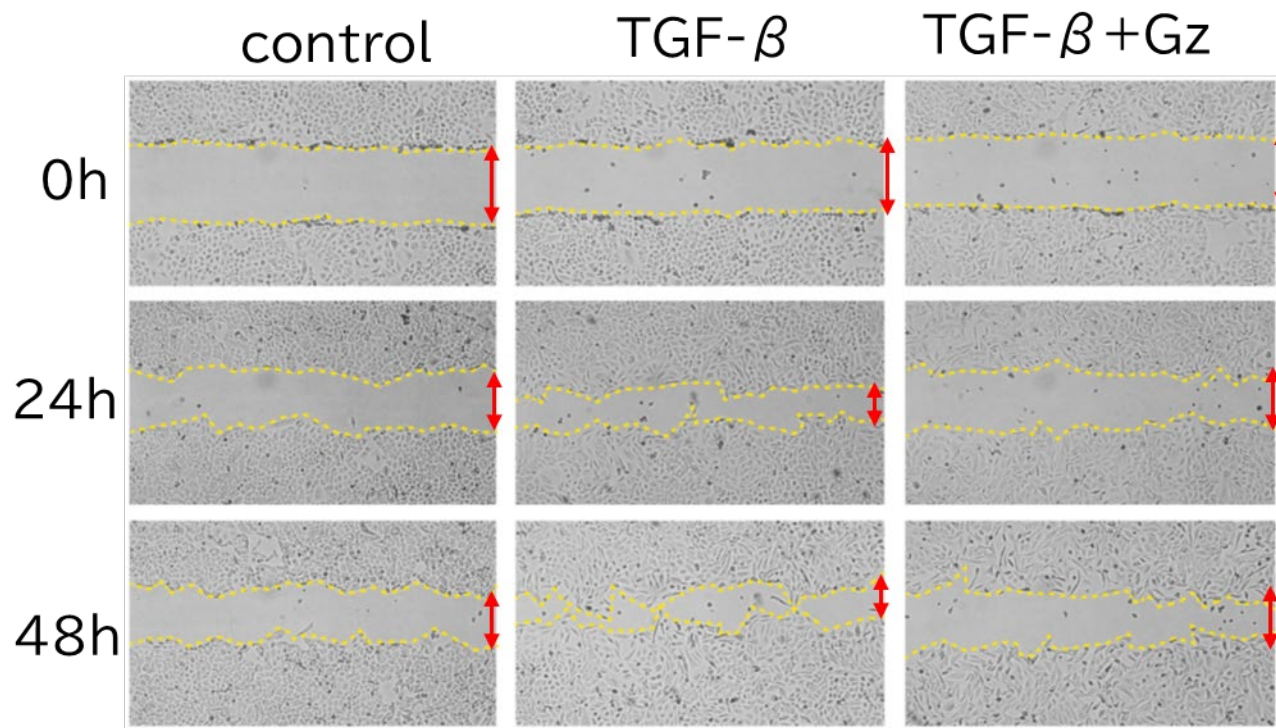


香粧品科学研究開発専門誌 44 (12), 38-43, 2016-12

スクラッチアッセイは、平面培養した細胞を一部削り取ってできた間隙に周囲の細胞が移動して間隙を埋める(傷を塞ぐ)作用を調べる実験。EMTを起こすと細胞の移動活性が上がるため、早く間隙が埋まる。



## グアイアズレン(Gz)は細胞移動を阻害する

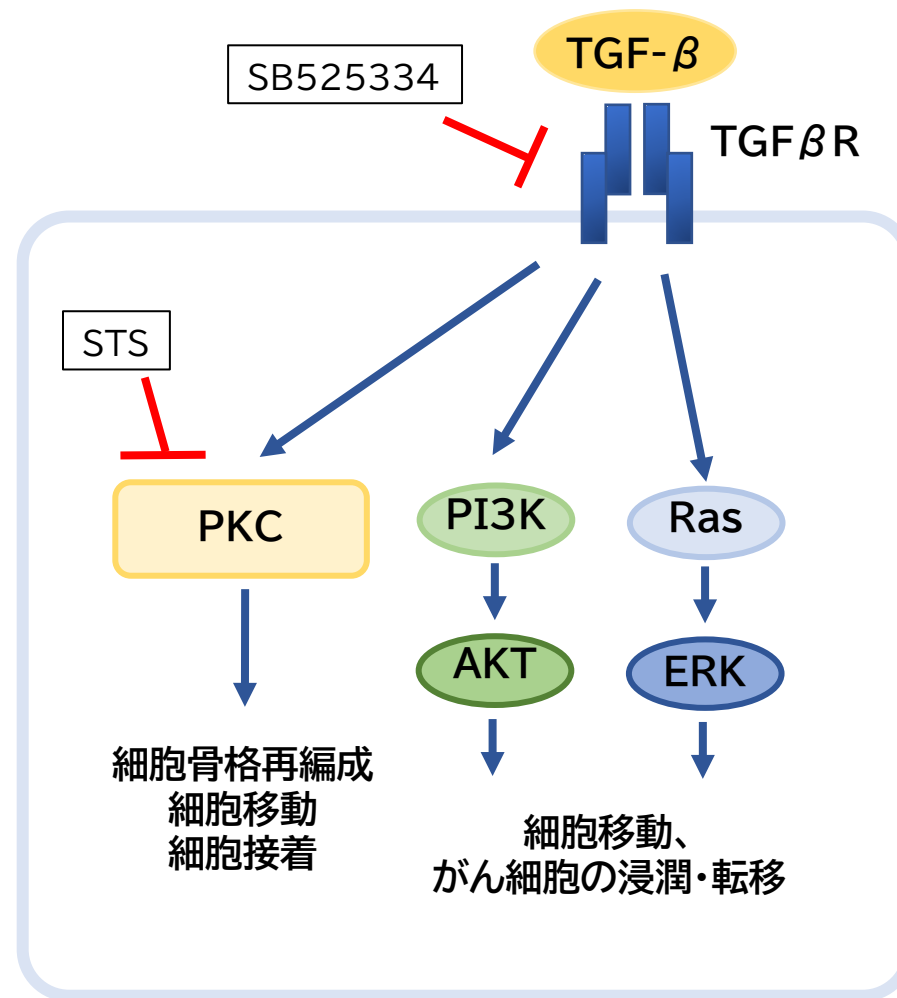
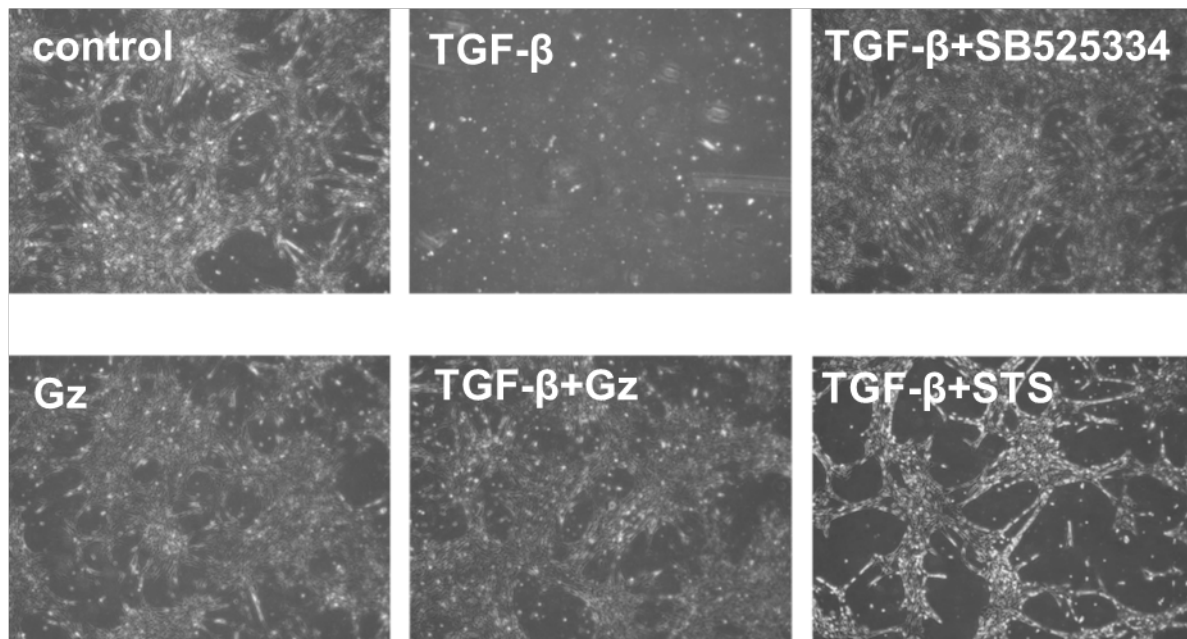


スクラッチエリア(黄色点線)の面積、0hを100%とする

control	TGF- $\beta$	TGF- $\beta$ +Gz
100	100	100
71.4	50.4	74.2
66.8	40.9	72.2

プラスチックシャーレ上で培養したA549細胞にTGF- $\beta$ およびGzを添加し、スクラッチアッセイを行い0、24、48時間後に撮影した。TGF- $\beta$ を投与すると細胞の移動が増加しスクラッチエリアの面積が時間とともに減少したが、グアイアズレンはこれを阻害した。

# グアイアズレン(Gz)はTGF- $\beta$ による正常線維芽細胞の接着に作用する



TGF- $\beta$ は細胞とシャーレとの接着を弱めるため特殊な表面処理を施したシャーレから細胞が剥離するが、TGF- $\beta$ -PKC経路の活性を阻害する薬剤およびグアイアズレンはこれを阻止した。



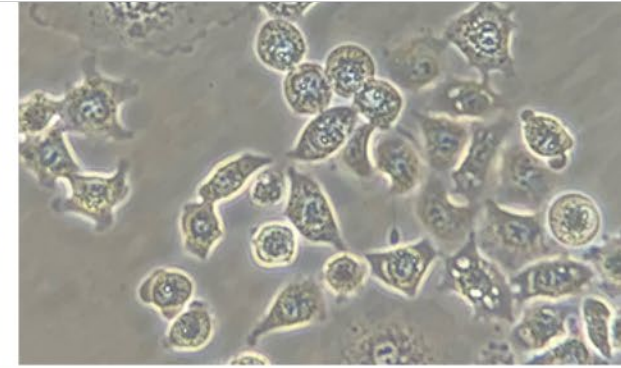
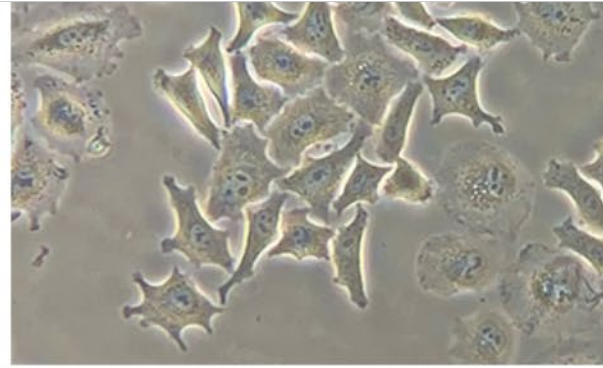
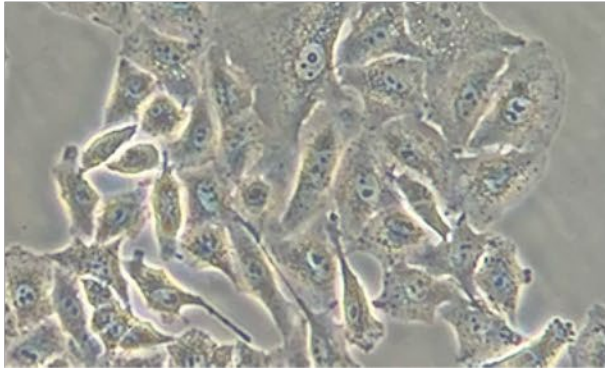
# グアイアズレン(Gz)は仮足の形成を阻害する

control

PMA

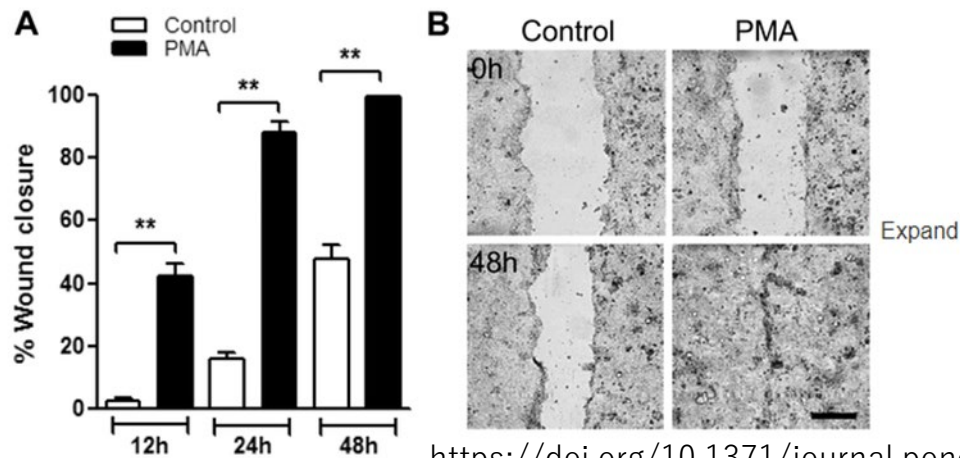
PMA+Gz

5h

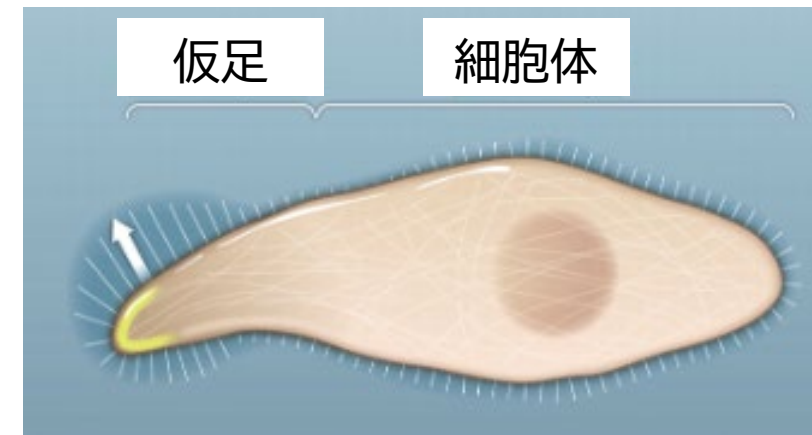


A549細胞にPKC活性化剤Phorbol Myristate Acetate (PMA、10 ng/mL)およびグアイアズレン(100  $\mu$ M)を添加し、5時間後に倒立顕微鏡を用いて細胞形状を観察した。PMA処理によってA549には仮足が生じたが、グアイアズレンの添加によって抑制された。

参考:PMAは細胞移動能を亢進させる

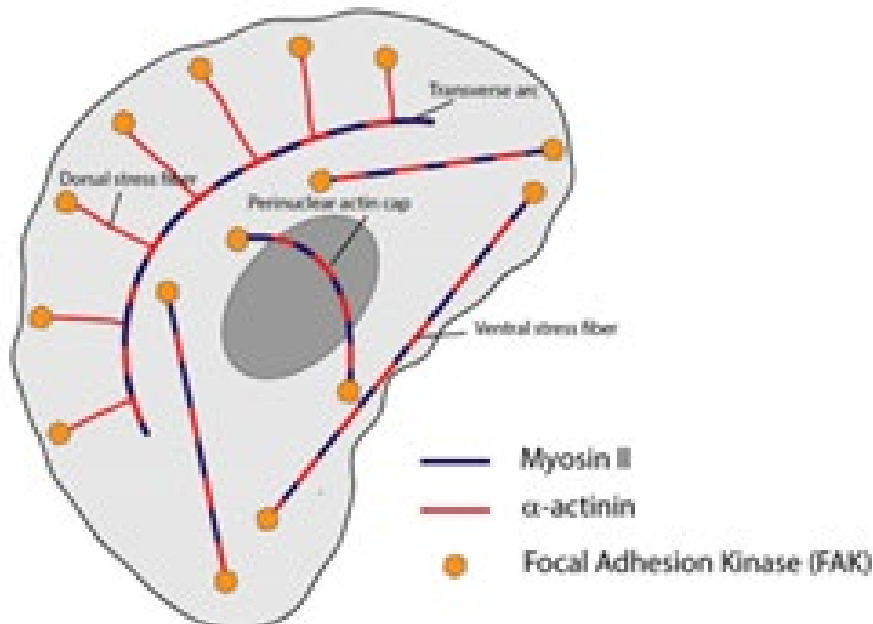
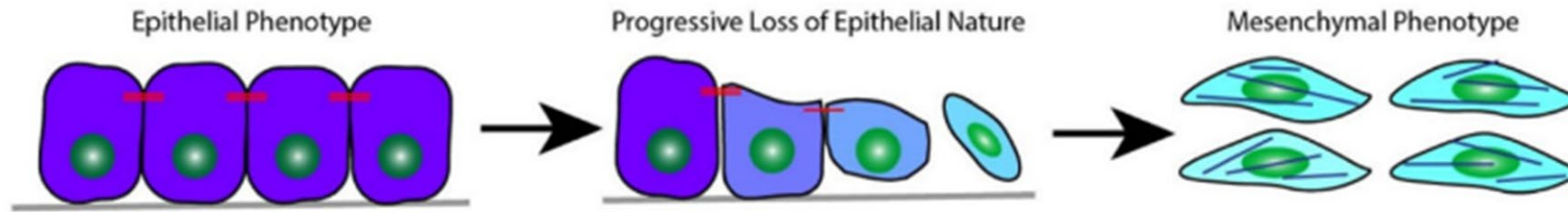


<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055775>

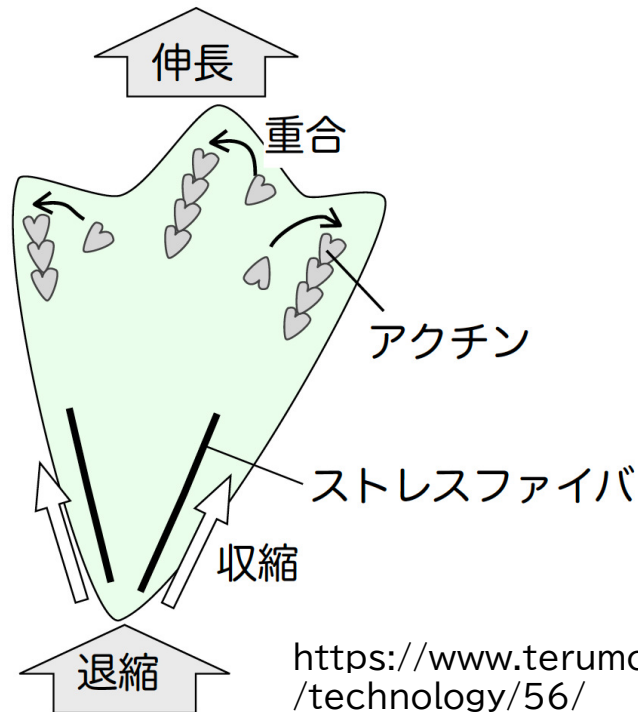


*Science Signaling* 4: 6(2011)を一部改変

# ストレスファイバーとFAK(Focul adhesion kinase)活性

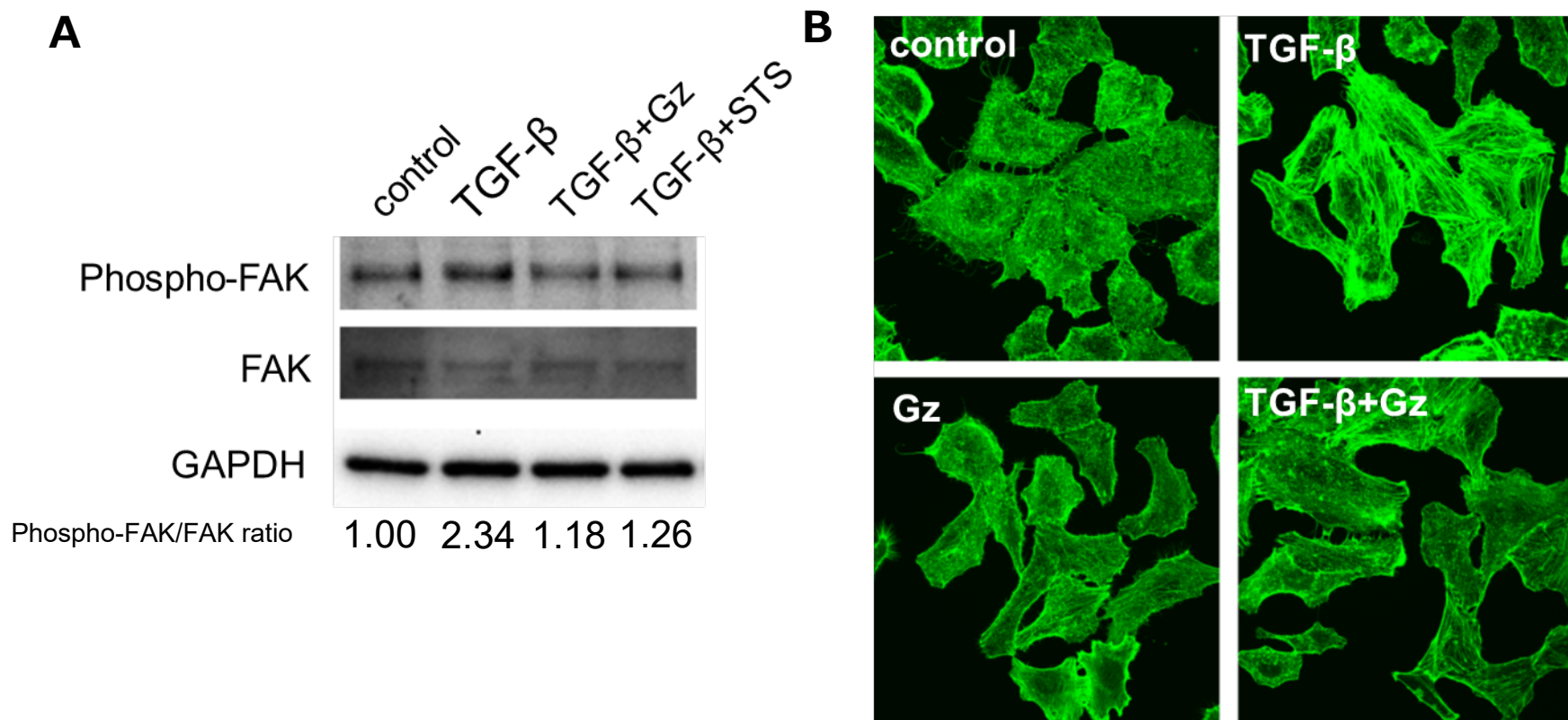


*Communications Biology* 5,  
Article number: 407 (2022)



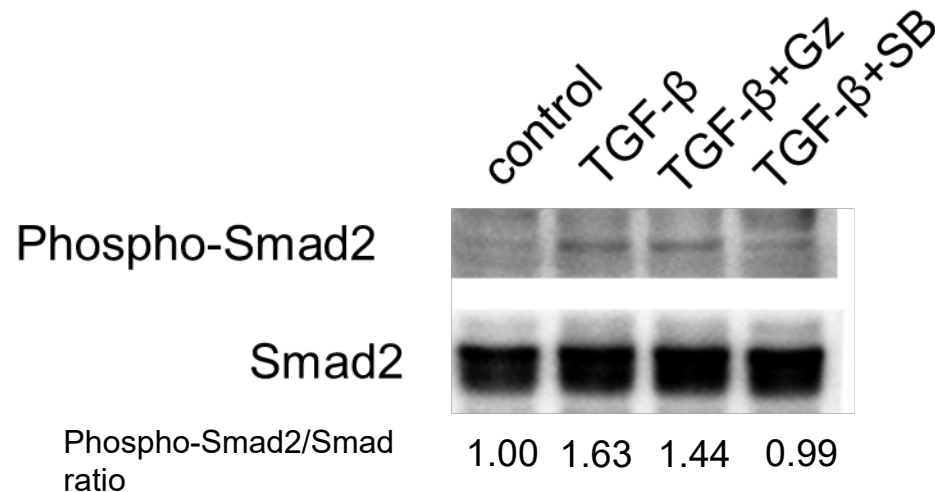
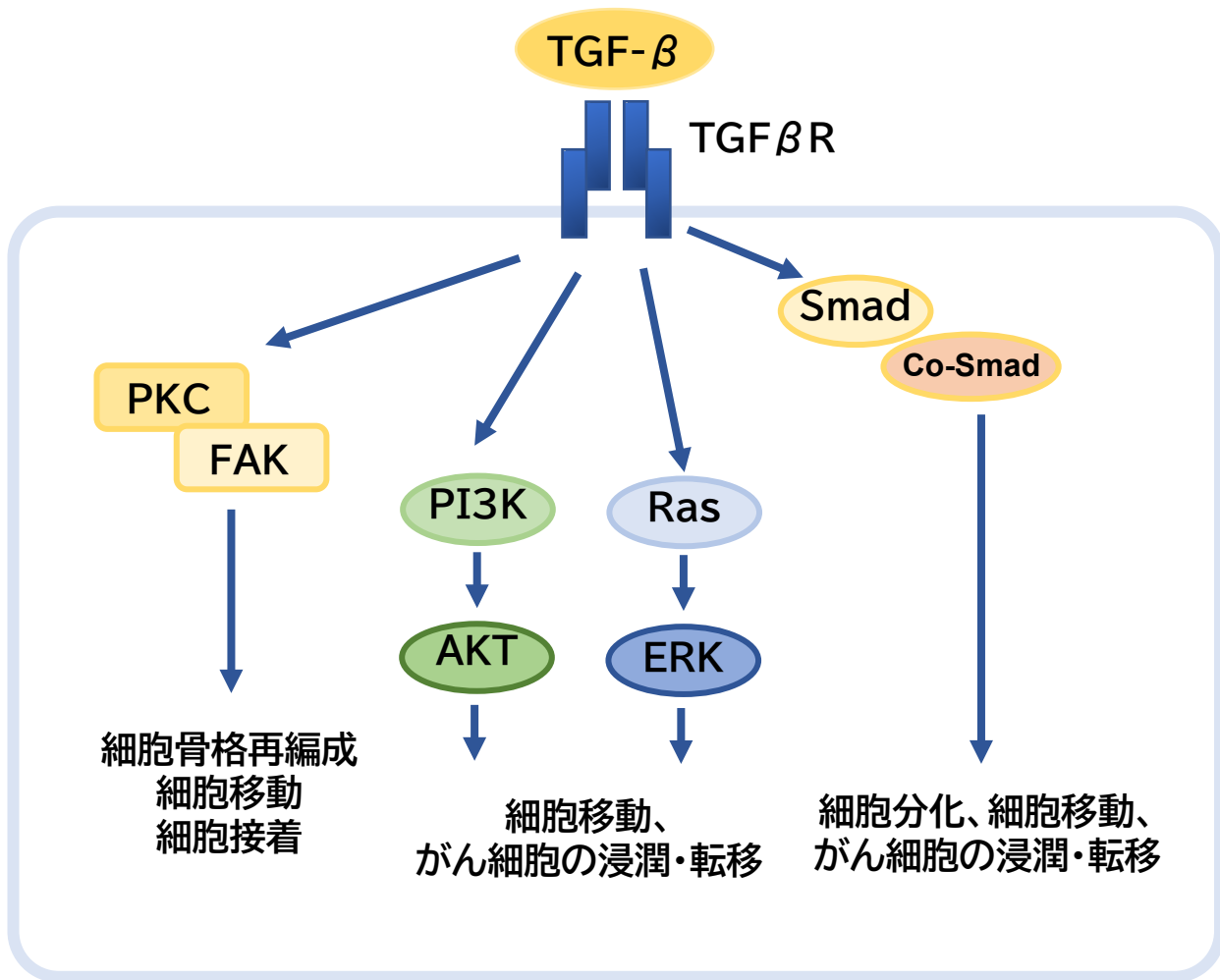
細胞はFAKの活性化によってアクチンの重合を調節して運動する

# グアイアズレンはTGF- $\beta$ によるFAKのリン酸化を抑制し、 重合アクチンの形成を阻害した



- (A) A549細胞にTGF- $\beta$ およびGz、スタウロスポリン(STS)を添加し、FAKの活性をFAKのリン酸化レベルで測定した。コントロールと比較した場合の各処理群のリン酸化FAKの強度比を数値として示した。
- (B) TGF- $\beta$ によって誘導されるF-アクチンの形成はGzによって抑制された。重合アクチンは蛍光ファロイジンを用いて染色した。

## グアイアズレン(Gz)は非Smad経路を抑制する

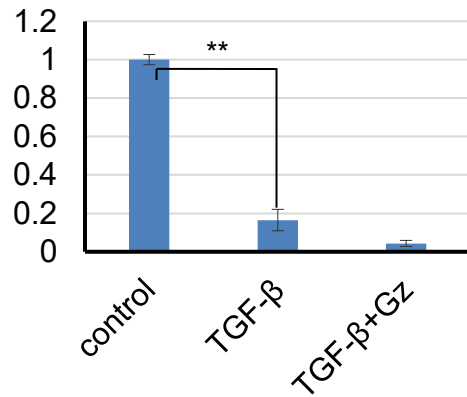


TGF-βはSmad2をリン酸化するが、Gzは抑制しなかった。コントロールと比較した場合の各処理群のリン酸化Smadの強度比を数値として示した。

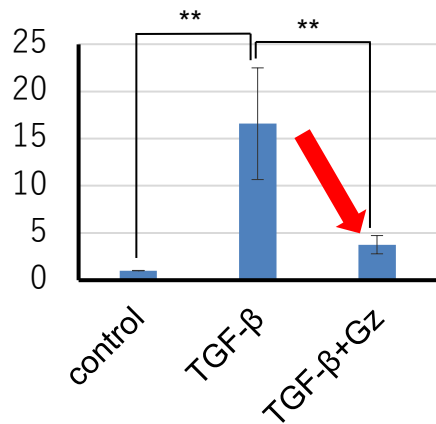
SB: TGF-β受容体阻害剤SB525334

# グアイアズレン(Gz)はTGF- $\beta$ やPMAによるEMTマーカークの転写誘導を部分的に抑制した

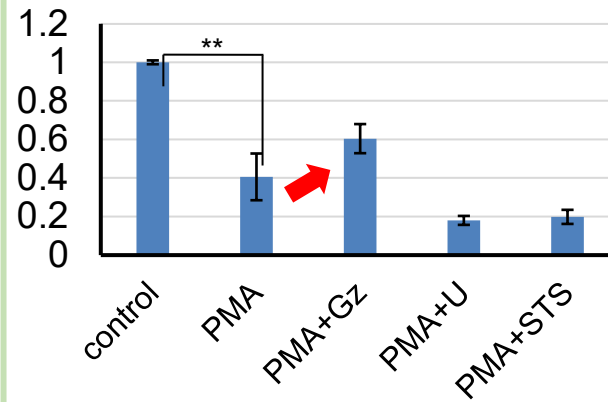
上皮マーカー



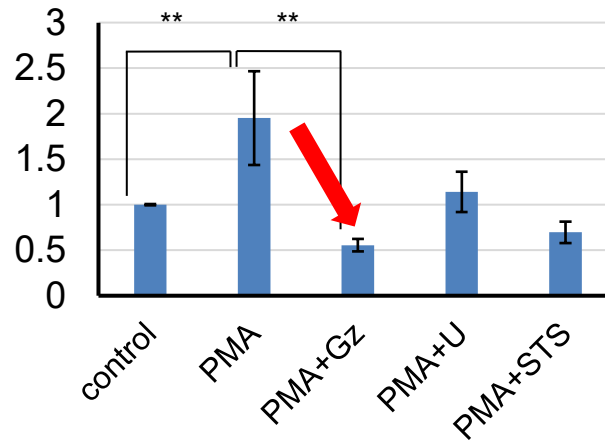
間葉系マーカー



上皮マーカー



間葉系マーカー

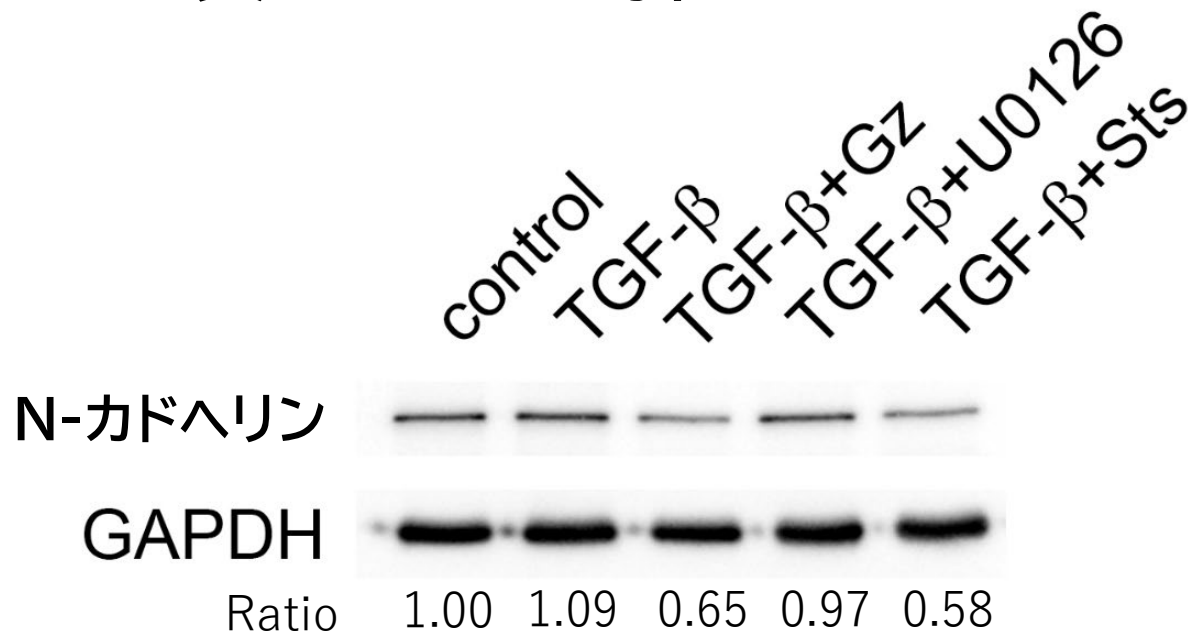


\*\* P<0.05

mRNA転写レベルを調べた実験で、TGF- $\beta$ やPMAはEMTを促進(上皮マーカーを減らし、間葉系マーカーを増やす)するが、グアイアズレン(Gz)は上皮マーカーの発現抑制をわずかに回復させ、間葉系マーカーの増加を強く抑えた。

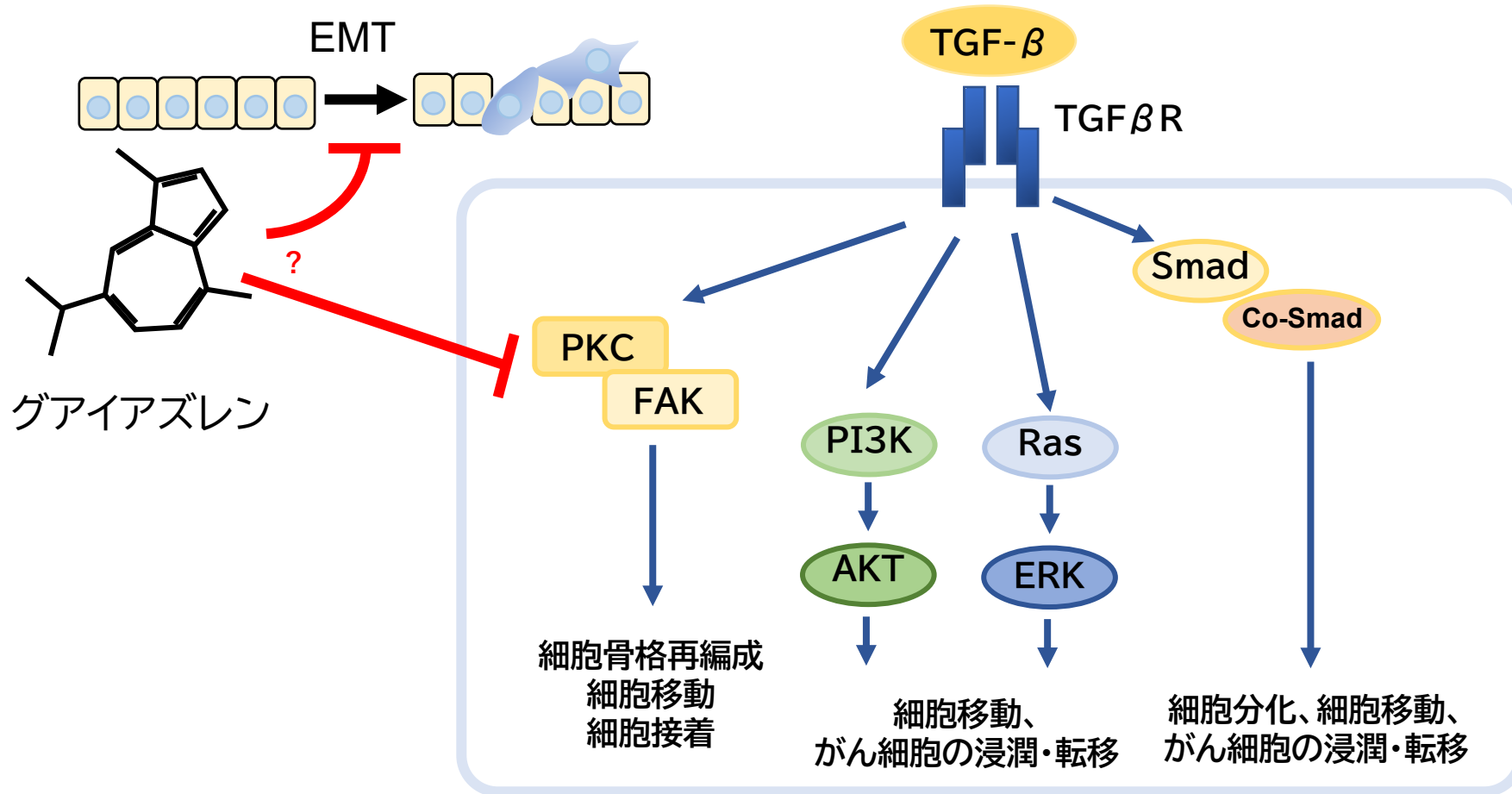


## グアイアズレン(Gz)は間葉系マーカー、N-カドヘリンの発現をタンパク質レベルでも抑えた



TGF- $\beta$ によって促進される間葉系マーカー(N-カドヘリン)の発現は、グアイアズレンによって抑えられた。これはPKC阻害剤のスタウロスポリン(Sts)と同程度の効果を持つ。

## グアイアズレンは非Smad経路を阻害して細胞の移動や、EMTの阻害に関与する



グアイアズレンはPKC-FAK経路を介した非Smad経路を阻害することで、TGF- $\beta$ やPMAによって誘導されるFAKの活性を介した細胞接着性の変化や細胞運動が阻害されるとともに、上皮間葉転換(EMT)が抑制されることが考えられる。しかしながらSmad経路を阻害するわけではないためEMTの抑制は部分的なものではないかと考えられる。

## 想定される用途

- ・既存の抗がん剤と併用し、がん転移抑制剤としての利用。
- ・グアイアズレンはうがい薬や外用剤として利用されているため、咳嗽薬や吸入薬、外用剤として利用可能と考えられる。(舌癌細胞の移動も抑制することを確認済)



# 社会実装への道筋

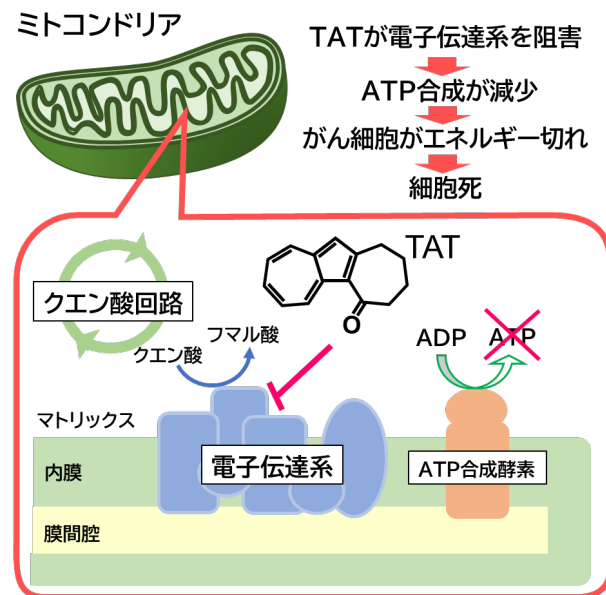
時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
現在	グアイアズレンの細胞移動阻害効果とメカニズムの一端が解明 (細胞レベル)	
3年後	動物実験による効果の確認→臨床治験、ドラッグ・リポジショニングの実践	
8年後	臨床治験の完了	グアイアズレンの転移抑制剤としての上市

# 実用化に向けた課題

- ・細胞レベルでの抑制効果はみられるが、個体レベル(がんモデルのマウス)で実際に発生した腫瘍の転移抑制効果については未検証。ただし、薬品としてすでに上市されているため、動物レベルでの確認以降は臨床試験に進みやすい。
- ・動物実験のノウハウ、及び、本学に無菌室がないため(ヌードマウスを用いるような実験を行う場合)、この点を補うことが必要。

# 企業への貢献、PRポイント

- ・ドラッグ・リポジショニングのポテンシャルのある化合物の知見の提供
- ・グアイアズレンを出発点とした類縁体の合成により、さらなる効果をもたらす新規アズレン化合物の開発(学内他研究室との共同研究、Kasami et al. *FEBS Open Bio* (2021) <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13215>)



アズレン類縁体TATが、ミトコンドリアの電子伝達系の機能を阻害し、細胞のエネルギー産生を抑制、分裂が盛んながん細胞を”兵糧攻め“で死滅させる

# 本技術に関する知的財産権

発明の名称 : Smad非依存的TGF- $\beta$  シグナル伝達経路阻害剤、  
及びそれを含むがん浸潤及び／又は転移抑制組成物

出願番号 : 特願 2024-193172 特開 2025-079327  
出願人 : 神奈川工科大学  
発明者 : 井上英樹

# 産学連携の経歴

- ・2019年～ 東洋羽毛工業株式会社と共同研究実施
- ・2021年～ ゼライス株式会社と共同研究実施

# お問い合わせ先

神奈川工科大学  
研究推進機構 研究支援部門

TEL 046-291-3304  
e-mail: [liaison@kait.jp](mailto:liaison@kait.jp)