

論文内容要旨

論文題目

卵巣癌における PARP 阻害薬感受性増強薬剤の探索的研究

責任講座：産科婦人科学講座

氏名：奥井 陽介

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】卵巣癌は再発が多く、再発時には薬剤耐性を示すことが多いため、再発予防と薬剤耐性の克服は重要な課題となっている。近年、卵巣癌では Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) 阻害薬による維持療法が導入され、BRCA 遺伝子変異を含む相同組換え修復不全 (homologous recombination deficiency; HRD) のある卵巣癌患者に対して高い奏効率を示し、無増悪生存期間を延長することが報告された。しかし、HRD のある卵巣癌患者でも最終的に PARP 阻害薬に対して耐性をきたすことが報告されている。そこで本研究では、卵巣癌に対する PARP 阻害薬である Olaparib (OLA) の感受性を高める化合物を同定し、同定した化合物が OLA の感受性を高める機序を解明することで OLA の耐性を克服することを目的とした。

【方法】化合物は YU-COE (S) 山形大学創薬研究拠点提供している化合物ライブラリーを用いた。①ヒト卵巣がん細胞株 A2780 に OLA 及び化合物を併用投与し、細胞増殖能への効果を検討した。②細胞増殖阻害率が 50%以上を示した化合物を用いて、OLA 1 μ M 併用時の IC₅₀ を算出した。IC₅₀ < C_{max} の関係が成立し、かつ化合物単剤の IC₅₀ よりも低値であるものを候補化合物とした。③ OLA と化合物併用による効果は A2780 の異種移植モデルでも検討した。④ OLA と化合物併用による作用機序は、アポトーシスに関連する cleaved PARP の発現及び HRD を評価する Rad51 foci 形成を検討した。

【結果】① A2780 に OLA 1 μ M 及び化合物 1 μ M を併用投与したところ、2334 種類の化合物のうち、細胞増殖阻害率が 50%以上となった化合物は 70 種類認められた。②化合物の IC₅₀ を算出し、条件に当てはまる候補化合物を検討したところ 17 種類が同定された。17 種類の化合物のうち 6 種類の経口薬に着目し、それらを用いて A2780 以外の細胞株でも細胞増殖能を検討したところ、Ixazomib (IXA) が他の細胞株でも高い細胞増殖阻害効果を認めた。③ OLA+IXA 併用群でコントロールとそれぞれの単剤投与と比較して有意に腫瘍形成抑制効果を認めた。④ OLA+IXA 併用では、コントロールとそれぞれの単剤投与と比較して apoptosis の増強を認めた。さらに OLA+IXA 併用投与では、それぞれの単剤投与群と比較して Rad51 foci 形成が阻害され、機能的な HRD が誘導された。

【結論】OLA の感受性を増強する化合物として IXA が同定された。IXA は OLA を併用することで HRD を誘導し、OLA の抗腫瘍効果を増強する。IXA は卵巣癌において OLA 耐性を解除する治療法となりうることが示唆された。

2024 年 12 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：奥井 陽介

論文題目： 卵巣癌における PARP 阻害薬感受性増強薬剤の探索的研究

審査委員：主審査委員 小原 祐太郎

副審査委員 吉岡 孝志

副審査委員 三井 哲夫



審査終了日： 2024 年 12 月 19 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

卵巣がんは再発例が多く、婦人科がんでは最も予後不良である。近年では PARP 阻害薬などの分子標的薬が維持療法に積極的に使用されるようになったが、薬物耐性の問題もあって再発するケースが少なくない。そこで申請者らは PARP 阻害薬 Olaparib (OLA) の作用を増強する薬物を化合物ライブラリーから探索し、その薬物の作用機序の解明さらには実臨床への応用を目的とした。

ヒト卵巣がん細胞株 A2780 の細胞増殖能の抑制を指標にして、OLA 1 μ M の作用を増強する薬物を化合物ライブラリー (2334 種類の FDA 承認化合物を含む) から探索した。その結果、MTS 法によって 6 種類の経口投与可能な薬物が OLA の細胞増殖抑制作用を有意に増強することが見出された。さらに、11 種類のヒト卵巣がん細胞株を用いて、その 6 種類の薬物の効果を調べた結果、プロテアソーム阻害薬の Ixazomib (IXA) が最も多くの卵巣がん細胞株での効果が認められたことから、本研究では IXA に着目して、その作用機序などを解明した。

A2780 細胞に OLA と IXA を併用投与すると、それぞれの薬物単独の投与時に比べて、アポトーシスの誘導作用が増強された。さらに併用投与では Rad51 foci 形成が顕著に阻害され、相同組換え修復不全が誘導された。これらの実験結果は、卵巣がん細胞株の増殖抑制作用に対する OLA と IXA の併用投与の効果の機序の一端であることが推定された。さらにヌードマウスの皮下に A2780 細胞を接種して腫瘍形成能を調べたところ、OLA と IXA の併用投与はそれぞれの単独投与と比較して、有意な腫瘍形成抑制効果が認められた。以上のことから、OLA の抗腫瘍効果を増強する化合物として IXA が有効である可能性が示唆された。

将来的に OLA と IXA の併用投与が卵巣がん治療に臨床応用される可能性がある点が、審査員から評価された。しかし、一部の実験結果の再検討 (未切断の PARP や β actin 以外の loading control の提示、陽性コントロールの使用、FACS データの再解析、蛍光画像の定量化、腫瘍写真の提示など) および学位論文に実験条件の詳細 (薬物濃度、時間など) を追記する必要性が指摘された。これらの点が適切に修正されることを条件に、本研究は学位論文に値するとの結論を得た。