

Title	Combination Treatment With Trabectedin and Irinotecan or Topotecan Has Synergistic Effects Against Ovarian Clear Cell Carcinoma Cells
Author(s)	河野, まひる
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51935
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	河野 まひる
論文題名 Title	Combination Treatment With Trabectedin and Irinotecan or Topotecan Has Synergistic Effects Against Ovarian Clear Cell Carcinoma Cells (卵巣明細胞腺癌細胞に対するトラベクテジン併用化学療法の基礎的検討)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 卵巣明細胞腺癌は、プラチナ併用化学療法に抵抗性を示し、予後不良の組織型である。明細胞腺癌患者の予後改善のために新規化学療法の開発が強く望まれるが、卵巣癌における明細胞腺癌の頻度が高い本邦では特にその必要性が高い。新規抗癌剤 Trabectedin は、DNA minor groove に結合し DNA を変性させる作用機序を示す薬剤で、現在、軟部肉腫の治療薬として実用化されている。Trabectedin は卵巣癌に対しても良好な臨床成績を示し、EU ではプラチナ感受性再発卵巣癌を対象に承認された。しかし、卵巣明細胞腺癌は欧米で稀な組織型であるため、この組織型に対する Trabectedin の効果は不詳である。Trabectedin は G1 期の細胞に最も有効であり、抗腫瘍効果の発揮に腫瘍細胞のヌクレオチド除去修復機構 (NER) を必要とする特性を持ち、この両者の条件を満たす明細胞腺癌への効果が期待される。そこで我々は、卵巣明細胞腺癌に対する Trabectedin 単剤、他の抗癌剤・分子標的薬との併用による抗腫瘍効果を In vitro において検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、ヒト卵巣明細胞腺癌細胞株 (RMG1, RMG2, KOC7C, HAC2)、およびこれらの細胞から樹立したシスプラチン・パクリタキセル耐性細胞株を用い、MTS assay にて Trabectedin 単剤の抗腫瘍効果を既存の抗癌剤 (SN-38、トポテカン、シスプラチン、ドキシソルビシン、パクリタキセル) と比較検討し、Trabectedin が最も低濃度で抗腫瘍効果を示すことを確認した。 次に、Trabectedin と他の抗癌剤の併用効果を Isobologram 法で評価し、Combination Index (CI) の最も低い併用化学療法を探索した。その結果、Trabectedin と SN-38 およびトポテカンの併用は、4種の卵巣明細胞腺癌細胞株の全てに対して相乗効果を示すことを確認した。また、この併用療法は、シスプラチンまたはパクリタキセルに耐性を獲得した卵巣明細胞腺癌細胞にも強い相乗効果を示した。臨床的に投与可能な濃度において、この併用療法は卵巣明細胞腺癌細胞株およびシスプラチンまたはパクリタキセル耐性株に強い抗腫瘍効果を示した (MTS assay)。Trabectedin と SN-38 またはトポテカンが相乗効果を示す機序を検討するため、卵巣明細胞腺癌細胞株の P-glycoprotein (P-gp) 発現に着目した検討を行った (ウェスタンブロット法)。その結果、Trabectedin に耐性を獲得した細胞株は Trabectedin に感受性を示す細胞株に比して P-gp が高発現であり、SN-38 またはトポテカンは、Trabectedin 耐性株における P-gp 発現を有意に低下させた。 先行研究において、我々は、AKT-mTOR の活性化が Trabectedin 耐性化に関与することを確認していたため、上記併用療法に mTOR 阻害薬 Everolimus を併用したところ (MTS assay)、Everolimus は、Trabectedin+SN-38 および Trabectedin+トポテカン併用療法の抗腫瘍効果をさらに増強した。 〔総 括(Conclusion)〕 Trabectedin にイリノテカンまたはトポテカンを併用する化学療法は卵巣明細胞腺癌に対する有望な治療レジメンであることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 河野 まひる			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	木下 正
	副 査	大阪大学教授	吉村 樹
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫

論文審査の結果の要旨

本研究は卵巣明細胞腺癌に対する新規化学療法を開発することを目的とし、新規抗癌剤 Trabectedin に着目した。

まず、ヒト卵巣明細胞腺癌細胞株 (RMG1, RMG2, KOC7C, HAC2) を用い、抗腫瘍薬 (Trabectedin、SN-38、トポテカン、シスプラチン、ドキソルビシン、パクリタキセル) 単剤投与時の抗腫瘍効果を評価し、Trabectedin が最も強い抗腫瘍効果を示すことを確認した。

次に、Trabectedin と他の抗癌剤の併用効果を Isobologram 法で評価し、SN-38 およびトポテカンが強い相乗効果を示すことを見出した。Trabectedin とこれら二種の抗癌剤の併用療法は、シスプラチン・パクリタキセル耐性株に対しても強い相乗効果を示した。また、この併用療法に、mTOR 阻害薬 Everolimus を併用すると、抗腫瘍効果がさらに増強することを確認した。

以上、本研究は Trabectedin にイリノテカンまたはトポテカンを併用する化学療法は卵巣明細胞腺癌に対する有望な治療レジメンであることを示した。本研究は、卵巣明細胞腺癌の新規化学療法開発に一定の貢献をなすと考えられ、学位に値するものと認める。