The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Preclinical investigations of PM01183 (lurbinectedin) as a single agent or in combination with other anticancer agents for clear cell carcinoma of the ovary
Author(s)	高橋, 良子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59580
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、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	高橋　良子
論文題名 Title	Preclinical investigations of PM01183 (lurbinectedin) as a single agent or in combination with other anticancer agents for clear cell carcinoma of the ovary (卵巣明細胞腺癌に対する PM01183 (ルビネクテジン) 単剤および併用化学療法の基礎的検討)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

卵巣明細胞腺癌は本邦の卵巣癌の約 20-25 %を占め（欧米では 5-10 %）、その頻度は増加傾向にある。卵巣明細胞腺癌はプラチナ製剤を含めた標準化学療法に抵抗性を示し、他の組織型に比べて予後不良であることが問題となっている。卵巣明細胞腺癌のプラチナ抵抗性のメカニズムとして、細胞分裂が遅く細胞周期が G1 期にある細胞が多いこと、ヌクレオチド除去修復機構（NER）の活性が高いことなどが報告されている。ルビネクテジンは、トラベクテジンの誘導体であり、血中における高い安定性と毒性の軽減が期待されている新規抗癌剤である。トラベクテジンは G1 期の細胞や NER 活性の高い細胞にも抗腫瘍効果を示すことが報告されているため、その次世代薬であるルビネクテジンは卵巣明細胞腺癌治療の Key drug になりうる可能性がある。そこで卵巣明細胞腺癌に対するルビネクテジンの抗腫瘍効果を（単剤・併用）in vitro、in vivo にて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

①　ルビネクテジン単剤の抗腫瘍効果の検討

方法 1) 4 種のヒト卵巣明細胞腺癌細胞株（RMG1、RMG2、KOC7C、HAC2）を用いてルビネクテジン単剤の抗腫瘍効果と、RMG1 と RMG2 を用いてルビネクテジン単剤と他の既存の抗癌剤（パクリタキセル、ドキソルビシン、イリノテカンの体内活性物質である SN38、シスプラチン）の抗腫瘍効果を MTS assay にて検討した。2) 持続暴露によりシスプラチン・パクリタキセル耐性株を作成し、それらに対する抗腫瘍効果を MTS assay にて検討した。3) ルビネクテジンによるcell cycle の変化とアポトーシスの誘導を Flow Cytometry 法にて検討した。4) Balb/c ヌードマウスのヒト卵巣明細胞腺癌皮下腫瘍モデルを用い、ルビネクテジン単剤の抗腫瘍効果と毒性を検討した。

成績 1) 卵巣明細胞腺癌細胞株に対してルビネクテジンは単剤で強い抗腫瘍効果を示し、他の既存の抗癌剤と比較して非常に低濃度で抗腫瘍効果を発揮した。2) シスプラチン・パクリタキセル耐性株に対し、ルビネクテジンは親株と同等の抗腫瘍効果を示した。3) ルビネクテジンは G2/M arrest およびアポトーシスを誘導した。4) ルビネクテジンはIn vivo において、腫瘍発育を有意に抑制し、投薬での明らかな毒性を疑う所見は観察されなかった。

②　ルビネクテジン併用化学療法の検討

方法 1) ルビネクテジンと既存の抗癌剤の併用の併用効果を Isobologram 法で検討し、Combination Index (CI) を算出することで、相乗効果が得られる組み合わせを探索した。2) 最も強い相乗効果が得られた併用療法が、シスプラチン・パクリタキセル耐性株に対して相乗効果を示すかを In vitro にて検討した。3) 最も強い相乗効果が得られた併用療法のIn vivo における抗腫瘍効果およびその毒性を、Balb/c ヌードマウスのヒト卵巣明細胞腺癌皮下腫瘍モデルを用いて検討した。4) ルビネクテジンと SN38 が相乗効果を示すメカニズムを検討するため、卵巣明細胞腺癌細胞の P-glycoprotein (P-gp) に着目しWestcrn Blotting 法にて検討した。

成績 1) ルビネクテジンは SN38 との併用投与にて最も強い相乗効果を示した。2) ルビネクテジン＋ SN38 の併用投与は、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。 3) ルビネクテジン＋イリノテカン併用投与にて腫瘍発育は抑制され、投薬での明らかな毒性は観察されなかった。4) ルビネクテジンに耐性を獲得した細胞株は P-gp を発現し、SN38 はルビネクテジン耐性株の P-gp 発現を有意に低下させた。他の抗癌剤（パクリタキセル、ドキソルビシン、シスプラチン）はルビネクテジン耐性株の P-gp 発現は低下させなかった。よって、SN38 による P-gp 発現低下がルビネクテジンと SN38 の相乗効果に関係していることが示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕

ルビネクテジンは単剤で卵巣明細胞腺癌に強い抗腫瘍効果を発揮し、SN38 との併用で強い相乗効果を示した。ルビネクテジンは卵巣明細胞腺癌治療の key drug として期待される薬剤であり、今後、単剤またはイリノテカンとの併用の設定で臨床開発を進めたい。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　高橋　良子

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	木村　正
	副　査	大阪大学教授	吉川 秀樹
	副　査	大阪大学教授	野々村 祝夫

論文審査の結果の要旨

卵巣明細胞腺癌は本邦の卵巣癌の20%を占め、プラチナ製剤を含めた標準化学療法に抵抗性を示し、予後不良である。新規抗癌剤ルビネクテジンは、明細胞腺癌への臨床応用が期待されるトラベクテジンの誘導体であり、プラチナ製剤抵抗性の細胞（G1期にある細胞やヌクレオチド除去修復機構活性が高い細胞）に対しても有効性を示すことが報告されている。またトラベクテジンに比して血中で安定であり、毒性が低いことも証明されている。そこで我々は、卵巣明細胞腺癌に対するルビネクテジンの抗腫瘍効果を検討した。ルビネクテジンは卵巣明細胞腺癌の親株、シスプラチン耐性株、またパクリタキセル耐性株に対して、単剤で強い抗腫瘍効果を示し、またイリノテカン（SN38）との併用にて強い相乗効果を示した（in vitro、in vivo）。また、ルビネクテジンに耐性を獲得した細胞株は P-gp（P-グリコプロテイン）を発現し、SN38 は P-gp 発現を有意に低下させたことから相乗効果を示すメカニズムとして P-gp 発現が関係していることが示唆された。今後、ルビネクテジンは卵巣明細胞腺癌の key drug として期待される。

上記の論文は博士（医学）の学位授与に値する。