

〈7〉メバロン酸合成経路を標的とした卵巣癌新規治療薬剤の検証

An investigation of new drug for ovarian cancer targeting mevalonate pathway

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 小林 佑介

【目的】

上皮性卵巣癌に対する新規治療薬の開発は急務であり、近年他癌腫で腫瘍抑制効果が報告されているスタチン製剤を含めたメバロン酸合成経路阻害剤もその候補となりうる。本研究では臨床試験への移行を念頭に同阻害剤の細胞・腫瘍抑制効果とその作用機序、非臨床安全性を検証することを目的とする。

【方法】

卵巣癌細胞株にロバスタチンを投与し細胞増殖抑制効果を評価するとともに、非投与群との間でマイクロアレイ解析を行った。また、卵巣癌自然発症モデル mogp-TAg トランスジェニックマウスと xenograft モデルマウスにロバスタチンを投与し腫瘍抑制効果を確認し、マウス血液を用いて血液検査および生化学検査を行った。さらにメバロン酸合成経路の各因子を阻害する化合物ならびに siRNA を用いて特異的阻害点を探索した。

【成績】

卵巣癌細胞株4種におけるロバスタチンの IC₅₀ は 0.78-1.22 μ M で細胞増殖抑制効果を示した。投与後の細胞では autophagy 様空胞形成が認められ、autophagy マーカー蛋白 LC3A/3B の発現が上昇していた。マイクロアレイ解析では細胞周期に関わる遺伝子群の発現が最も変化しており、flow cytometry においても投与された細胞では G1 arrest を認めた。mogp-TAg マウスおよび xenograft モデルではロバスタチン投与により有意に腫瘍抑制効果を示す一方で(p<0.01)、体重や血液検査、生化学検査結果で control 群と差を認めなかった。メバロン酸合成経路下流分枝の farnesyltransferase を Lonafarnib, siFNTB で、geranylgeranyltransferase を GGTI-298, siPGGT1B で阻害することで有意に細胞増殖抑制効果を認めた(p<0.01)。

【結論】

卵巣癌に対するメバロン酸合成経路阻害剤の細胞・腫瘍抑制効果と作用機序、その有用性を明らかにした。

参考文献

1. Kobayashi Y et al. Mevalonate pathway antagonist inhibits proliferation of serous tubal intraepithelial carcinoma and ovarian carcinoma in mouse models. *Clinical Cancer Research* 21: 4652-62, 2015