

研 究 報 告 書
2019 年度：A 課題

2021 年 4 月 22 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 国立がん研究センター

住 所 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究者氏名 荻原 秀明



(研究課題)

ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんにおける個別化治療法の開発

2019 年 2 月 24 日付助成金交付のあった標記 A 課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

研究課題

ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんにおける個別化治療法の開発

国立がん研究センター 研究所 がん治療学研究分野 分野長

荻原 秀明

<背景>

卵巣明細胞がんの頻度は欧米では卵巣がん全体の約 10%と報告されているが、日本を含めた東アジアでは約 25%と高い。卵巣がんは白金製剤を含めた化学療法が標準治療とされているが、卵巣漿液性がんにおける奏効率（約 70%）と比較し、卵巣明細胞がんでは奏効率は約 30%と非常に低い。卵巣明細胞がんの遺伝学的な特徴は SWI/SNF クロマチン制御遺伝子のサブユニットである ARID1A 遺伝子の変異頻度が約 50%と高頻度であることである。我々は ARID1A 欠損型卵巣がんにおける卵巣がん標準治療薬との治療効果の検討を行った結果、ARID1A 欠損がんは、標準治療薬の中でゲムシタビンのみに選択性を示すことを明らかにした（Kuroda, Ogiwara et al., *Gynecologic Oncology*, 2020）。ARID1A 欠損がんに有望な候補阻害薬が多数提唱されているものの、どの阻害薬が ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんに対する有望性について、同じ実験モデル系で比較検討された報告はない。真に ARID1A 欠損がんに有望な薬剤は不明である。

<目的>

本研究では、卵巣明細胞がんモデルを用いて、ARID1A 欠損がんに有望な新規治療薬候補の中から、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんに有望な新規治療薬を明らかにする。さらには、これらの有望な薬剤の中から、我々が見出した ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんに有望な標準治療薬ゲムシタビンとの併用による相加的相乗的效果を示すか否かを検討する。これらの検証を基に、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんにおける臨床応用の基盤を構築することを目的とする。

<方法・結果>

卵巣明細胞がん細胞株における ARID1A 欠損型細胞（ARID1A-）と ARID1A 正常型細胞株（ARID1A+）の代表株を 1 細胞株ずつ用いて、ARID1A 欠損がんに有望な既知の分子標的治療薬 20 種の中から、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんに有望な薬剤を探索した。その結果、これまで我々が見出した ARID1A に選択的標準薬であるゲムシタビンは他の既存薬よりも選択性が高いことが明らかとなった。ゲムシタビンよりも選択性の高い阻害薬として、GSH 合成酵素阻害薬である BSO を同定した。この BSO もまた、我々が ARID1A 欠損がんを選択性を持つ化合物として同定した阻害剤であった（Ogiwara et al., *Cancer Cell*, 2019）。

さらに、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんを選択性が高かった上位 10 種ほどの化合物について、複数の細胞株群の ARID1A 欠損型細胞（ARID1A-）と ARID1A 正常型細胞株（ARID1A+）を用いて再検証した。その結果、ゲムシタビンおよび BSO は、ARID1A 欠損型の細胞株群の IC50 は、ARID1A 正常型細胞株群よりも有意に低かった。この実験による複数の細胞株群の薬剤感受性試験においても、ゲムシタビンと BSO は、他の化合物よりも ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんに対する選択性が高い結果となった。

そこで次に、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんに対するゲムシタビンと BSO の併用効果について検討した。それぞれの薬剤における ARID1A 欠損型細胞株の IC50 値の濃度条件において、もう一方の薬剤を併用すると、相加的に感受性が増大することが明らかとなった。したがって、ゲムシタビンと BSO の作用はそれぞれ異なる作用機序によって、併用することで相加的效果をもたらすことが示唆された。

今後は、これらの薬剤の併用効果についてマウス移植腫瘍モデルにおける *in vivo* モデルで検討してく予定である。

<今後の展望>

ゲムシタビンは、現在卵巣明細胞がんの標準治療における再発患者に対して使用されている。また、BSO は臨床試験薬として使用されている。今後、本研究において、ゲムシタビンと BSO との併用効果による ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんへの有望性を明らかにしていくことで、実臨床におけるゲムシタビンを用いた治療効果に留まらず、併用によるさらなる治療効果の改善に貢献できるように研究を進めていきたいと考えている。