

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09534

研究課題名（和文）ドラッグリポジショニングによる卵巣がんの新規治療法の探索

研究課題名（英文）Searching for ovarian cancer therapy using drug repositioning

研究代表者

山口 聡子（Yamaguchi, Satoko）

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：40609872

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：卵巣がんは、婦人科悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患であり、その数は我が国においても年々増加傾向にある。特に日本人に比較的多く、化学療法が奏功しにくいタイプの卵巣がんの三次元培養モデルを用いて同定した、がん細胞の生育を抑える既知薬理活性物質の候補のうち、日本で認可されている医薬品について、レセプトデータ（診療報酬明細書）を含む大規模データベースを用いて、卵巣がんをはじめとするがんの発症を抑制する可能性があるかの検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規の医薬品の開発には、莫大な時間と費用を要するが、本研究では、既に安全性が確立されており、他の疾患に使われている薬剤のうち、がんにも有効である薬剤を同定することによる、ドラッグリポジショニング（既存薬の再開発）を目指している。さらに、医薬品のがんに対する有効性を検討するためには、一般には大規模な臨床試験が必要であるが、本研究では診療報酬明細書を含む大規模医療データベースを活用し、なるべく臨床試験に近い条件で解析を行っている。

研究成果の概要（英文）：Ovarian cancer is a leading cause of gynecologic cancer mortality, and the number of women diagnosed with ovarian cancer is rising in Japan. Previously, candidate drugs against ovarian cancer were identified in a high throughput screening using 3D culture of ovarian cancer cells and a validated compound library, some of which were approved for diseases other than cancer. In this study, it was investigated whether these candidate drugs could inhibit development of cancer in real world, taking advantage of large-scale claims database.

研究分野：産婦人科分野

キーワード：卵巣がん ドラッグリポジショニング 医療リアルワールド

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

卵巣がんは、婦人科悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患であり、その数は我が国においても年々増加傾向にある。上皮性卵巣癌には4つの組織型がある。漿液性腺癌(SAC)が最も多く、明細胞腺癌(CCC)は、欧米では稀であるが、日本では約25%を占める。病理組織型に関わらず、進行卵巣癌の治療の中心はプラチナ製剤とタキサン製剤を用いた化学療法である。SACは進行期に診断されることが多いため再発率が高く、再発例は化学療法が奏功しにくい。CCCは、早期に診断されることが多いにも関わらず、化学療法の奏効率が極めて低い。

申請者は、CCCの病理組織学的な特徴を有する三次元(3D)培養モデルを確立し、東京大学創薬機構から化合物ライブラリーの提供を受け、既知薬理活性物質のハイスループットスクリーニングを行い、リポジショニングの候補となる化合物を同定した。これらの多くの化合物は、CCC細胞株のみならず、SAC細胞株に対しても活性がみられた。

医薬品のがんに対する有効性を検討するためには、莫大な時間と費用を要する、大規模な臨床試験が必要であるが、近年、観察研究でのバイアスを克服できる可能性の高い手法として傾向スコアの逆数を重み付けすることで、交絡因子を調整する方法が確立されてきた。日本で認可されている医薬品については、レセプトデータ(診療報酬明細書)を含む医療データベースを活用することで、がんの発症との関係を解析し、ドラッグリポジショニングに役立てることができると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ドラッグリポジショニングのため、卵巣がんの3D培養を用いたスクリーニングで同定された候補薬剤について、リアルワールドでの卵巣がんをはじめとする悪性腫瘍に対する有効性について検証することである。

3. 研究の方法

スクリーニングで同定された候補薬剤のうち、日本で認可されている複数の医薬品について、レセプトデータ(診療報酬明細書)を含む医療データベースを用いて、卵巣癌をはじめとする悪性腫瘍の発症との関係を解析した。

以下の方法で検討を行った。最初に悪性腫瘍の確定病名が付与された日を悪性腫瘍の発症日と定義した。候補薬剤と同じ疾患に対して処方される薬剤を対照薬剤とした。候補薬剤または対照薬剤のどちらかを新規に処方された、処方開始時20歳以上の患者を対象とし、いずれかの薬剤を最初に処方された時点から観察を開始し、悪性腫瘍の発症または最終受診日のうち早い日まで追跡した。観察開始前に悪性腫瘍の病名が付与された者、候補薬剤と対照薬剤を同時に処方された者、初診から(あるいはデータベースへの登録開始から)6か月以内に候補薬剤または対照薬剤が開始された者、候補薬剤または対照薬剤が1回しか処方されなかった者は除外した。背景因子として年齢、性別、併存疾患、他の処方薬、BMI、喫煙習慣などを考慮に入れた。ベースラ

インでの検査値がわかる場合はこれらの値も考慮に入れた。Cox 比例ハザードモデルでの解析を行った。この際、目標となる無作為化比較試験になるべく近い条件で検討を行い、背景因子は逆確率重み付け法 (Inverse Probability of Treatment Weighted, IPTW)による調整を行った。さらに、Propensity score をマッチングしたデータセットでも解析を行った。処方変更や中断を考慮せず、観察開始時に処方された薬剤によって比較した場合 (候補薬剤群 vs 対照薬剤群) の効果を Intention-to-treat effect、処方変更や中断を打ち切りとして扱った場合の効果を Per protocol effect とし、後者については、Inverse probability of censoring weighting (IPCW)法によっても調整を行った。

4 . 研究成果

一部の候補薬剤では、対照薬剤と比較して、有意にがんの発症のリスクが低い可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------