

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09538

研究課題名（和文）SIRT1を標的とした新規卵巣癌治療の有効性の検討

研究課題名（英文）The efficacy of novel ovarian cancer treatment targeting SIRT1

研究代表者

浅香 亮一（Asaka, Ryoichi）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・助教

研究者番号：00623688

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：卵巣癌におけるSIRT1選択的阻害薬の効果の検討を行った。卵巣癌細胞株に対するSIRT1選択的阻害薬は単剤では抗腫瘍効果を認めなかったため、既存の抗腫瘍薬であるシスプラチンとの併用効果を検討した。シスプラチンとの相乗は認められなかった。そこで、卵巣癌から近年予後不良で新規治療が望まれる子宮頸部胃型腺癌に対するSIRT1の効果を見ることとした。SIRT1タンパクの発現を免疫染色で子宮頸部胃型腺癌で確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌に対するSIRT1の抗腫瘍効果については成果が得られなかった。しかし、婦人科癌において、治療選択肢の少ない子宮頸部胃型腺癌におけるSIRT1タンパクの高発現について新しく知見を得ることができた。当教室ではこれまで樹立された細胞株のない子宮頸部胃型腺癌のオルガノイド培養に成功しており、今後この細胞を用いて、あらたな分子標的薬としてSIRT1阻害薬の効果を検討することができる。

研究成果の概要（英文）：We conducted a study on the effects of a selective SIRT1 inhibitor in ovarian cancer. The selective SIRT1 inhibitor alone did not exhibit antitumor effects on ovarian cancer cell lines, so we examined the combined effect with the existing antitumor drug, cisplatin. No synergistic effect was observed with cisplatin. Therefore, we decided to investigate the effect of SIRT1 on gastric-type adenocarcinoma of the cervix, a condition recently associated with poor prognosis and in need of new treatments. Immunostaining confirmed the expression of SIRT1 protein in gastric-type adenocarcinoma of the cervix.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：SIRT1 分子標的薬 婦人科悪性腫瘍

1. 研究開始当初の背景

近年、卵巣癌 (OVC) 患者は増加しているが、中でも我が国では抗がん剤抵抗性を示す明細胞癌 (OCCC) 症例が多いことが大きな問題となっており、OCCC に有効な治療法の開発が待たれている。SIRT1 (Sirtuin1) は長寿遺伝子とも呼ばれ、種々のストレス下で活性化され、代謝調節や DNA 修復促進、細胞死抑制によって細胞寿命を延長させる。このような SIRT1 の機能は癌細胞にとっても有利に作用する可能性がある。我々はこれまで OVC、特に OCCC で SIRT1 発現が増強しており、SIRT1 高発現が予後不良と関連すること、OCCC 細胞の悪性度増強、抗癌剤耐性、酸化ストレス耐性に作用することを見出した。そこで本研究では、SIRT1 を標的とした OCCC の新規治療法開発に向けて、SIRT1 の OCCC 細胞における腫瘍形成能、癌幹細胞性維持に対する作用を解明し、OCCC に対する選択的 SIRT1 阻害薬の有効性を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

本研究では SIRT1 の OCCC 細胞における腫瘍形成能、癌幹細胞性維持に対する作用を解明する、OCCC に対する選択的 SIRT1 阻害薬の有効性を明らかにすることを目的とする。最終的に SIRT1 を標的とした新規治療法の確立を目指す。現在、OVC に対して多数の新規分子標的治療の開発が進められているが、SIRT1 を標的とした治療法を検討した報告はなく、本研究の独自性は高い。SIRT1 による癌の促進効果や悪性度上昇への作用は、我々の研究結果だけでなく、他の複数の研究グループが複数の癌で明らかにしており、確かなものであると考えている。また我々は先行する EMC 研究において、マウス異種移植腫瘍で選択的 SIRT1 阻害薬の有効性を見出していることから、本研究においても成果が期待できる。

また、子宮頸部胃型腺癌は同じく婦人科の悪性腫瘍として、治療の選択肢が少ない疾患である。我々は SIRT1 が新規の治療標的として子宮頸部胃型腺癌でも標的となりうるか、胃型腺癌での SIRT1 発現についても検討する。

3. 研究の方法

選択的 SIRT1 阻害剤の *in vitro* および卵巣がんオルガノイドでの効果の検討

選択的 SIRT1 阻害剤・EX527 を用いる。さらに数種類の SIRT1 阻害薬で検討を行う。まず卵巣癌細胞株 ES-1 に EX527 を添加し、増殖能 (WST-1 assay) への影響を検討する。次に、細胞障害性抗癌剤 (シスプラチン) と EX527 の併用効果 (細胞生存率、アポトーシス) を検討する。さらに多数の細胞株で検討する。また、オルガノイド培養での検討は従来の 2 次元培養より生体内に近い状態で薬剤の影響が検討できるため、オルガノイドで EX527 の効果を検討する。

他の婦人科難治性疾患における SIRT1 タンパク発現の検討

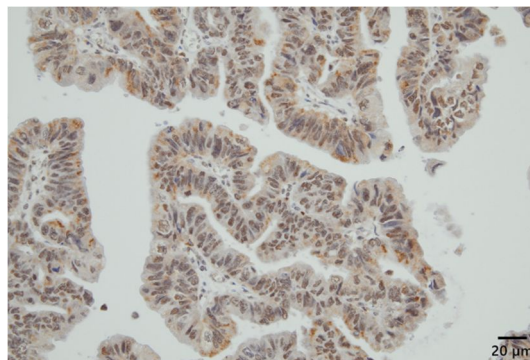
後述するが、で予想された実験結果が得られなかったため、我々は他の婦人科悪性腫瘍における SIRT1 タンパクの発現についても検討した。子宮頸部胃型腺癌の症例 20 例を抗 SIRT1 抗体で免疫染色を行った。

4. 研究成果

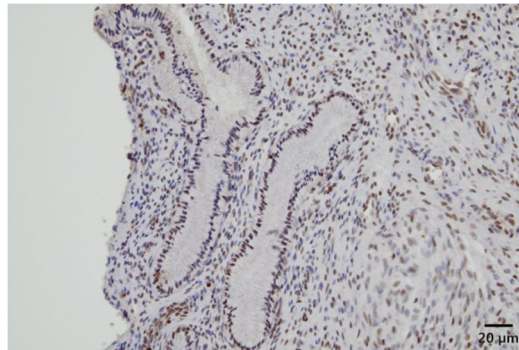
に関しては EX527 を ES-1 をはじめとした卵巣癌細胞株に添加したが、増殖阻害効果を認めなかった。また、シスプラチンを添加し、さらに EX527 を添加したところ、EX527 による抗腫瘍効果の増幅効果は認められなかった。

また、卵巣癌患者由来のオルガノイド作成は、複数例試みたが、現時点では樹立に至っていない。

に関して、子宮頸部胃型腺癌での SIRT1 の発現の報告はこれまでにない。



右図1のように胃型腺癌の核に、細胞質に染色をみとめた。正常に近い腺には発現を認めず、治療標的となりうることが示唆された。今後、症例を増やし検討、子宮頸部胃型腺癌についてはオルガノイドの樹立に成功したため、胃型腺癌でのSIRT1の分子標的としての可能性について検討する。



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
研究分担者	小野 元紀 (Ono Motoki) (10816432)	信州大学・医学部附属病院・助教(診療) (13601)	
研究分担者	塩沢 丹里 (Shiozawa Tanri) (20235493)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	

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