

令和元年6月11日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11166

研究課題名(和文) 子宮体癌におけるイトラコナゾールの抗腫瘍効果解析及びレスポンスの同定

研究課題名(英文) Identification of anti-cancer mechanism and responder by itraconazole in endometrial cancer

研究代表者

鏑本 浩志 (TSUBAMOTO, Hiroshi)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80340975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：これまで複数のがん腫の患者についてイトラコナゾールの投与により予後が改善することを報告し、細胞株を用いた基礎的検討をおこなってきた。本研究でイトラコナゾールが子宮体癌に対してAKT/mTORを介して抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。また、実際にどのような患者に有効か臨床研究を行い、症状改善や腫瘍縮小を認めた患者について、がん組織や血液を解析した。本研究については2019年から特定臨床研究(window of opportunity 試験、iRCTs051190006)として継続されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規がん治療薬の高騰により本邦の国民皆保険制度の破綻が危惧されており、ドラッグ・リポジショニングによるがん治療薬開発が期待されている。イトラコナゾールは安価で副作用が少ない抗真菌薬で、有効な患者を特定することでより効果的かつ安全安価ながん治療が可能となる。本研究では子宮体癌に対する作用機序の一端が明らかとなったが、他癌腫についても同様の結果が明らかとなっており、さまざまがん腫の患者への応用と新規薬剤開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have conducted clinical trials using itraconazole for patients with various types of cancer, and have reported promising results. Preliminary in vitro experiments showed anticancer effect of itraconazole against endometrial cancer cells. In this study, we have identified itraconazole decreased proliferation of endometrial cancer cells by inhibiting AKT/mTOR signals. We have conducted window of opportunity, and found symptom improvement and tumor shrinkage in cancer patients including endometrial cancer. The study is now ongoing (iRCTs051190006).

研究分野：腫瘍

キーワード：がん治療 リポジショニングドラッグ 創薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1990年代より奥村らによって、タキサン系抗がん剤に耐性を獲得した腫瘍細胞に対してイトラコナゾール(ITCZ)によるP-gp 蛋白を介した薬剤耐性の解除が報告された(Takara K et al. Biol Pharm Bull. 1999)。一方で、新規分子標的薬剤の開発には膨大な時間と費用がかかり薬剤費の高騰が問題となっていることから、Johns Hopkins 大学(JH)のグループは3,000以上のFDA認可薬剤の抗腫瘍効果を網羅的に検討し、2007年にITCZが最も血管新生阻害作用が強い薬剤であったことを報告し(Chong CR et al. ACS Chem Biol.)、以降ヘッジホッグシグナル伝達経路の抑制(Hh,; Kim J et al. Cancer Cell. 2010)やオートファジーの抑制(Liu R et al. Autophagy. 2014)を介した腫瘍増殖抑制効果が報告された。

子宮体癌の90%はType I と称される異型内膜増殖症から悪性化した類内膜腺癌G1/G2である。Fengらは正常内膜、異型内膜増殖症、類内膜腺癌の組織標本をHh関連分子に対する抗体で免疫染色し、悪性化とHh関連分子の発現量が相関していることを示し、Hh阻害剤であるcyclopamineやGli1 siRNAを用いて体癌細胞株の増殖が抑えられることを報告した(Clin Cancer Res. 2007)。最近、子宮体癌細胞株のオートファジーの抑制によりcisplatinやpaclitaxelに対する薬剤耐性が解除され感受性が回復したと報告された(Fukuda T et al. Gynecol Oncol. 2015; Liu S et al. Int J Oncol. 2015)。

2. 研究の目的

子宮体癌に対するイトラコナゾールの抗腫瘍効果を基礎及びトランスレーショナル研究により解明する。

3. 研究の方法

(1) 複数の体癌細胞株を用いてイトラコナゾールの以下の抗腫瘍効果を検討する。

増殖抑制、浸潤抑制(migration assay)を検証する。

他癌腫細胞株で報告されたhH、オートファジーに関わるシグナル伝達系への作用を、体癌細胞株で検証する。

コレステロール代謝などより本質的と思われる新たな作用機序を探索する(Xu J et al, PNAS 2010; Riobo NA et al, Curr Opin Pharmacol. 2012)。

(2) Window of opportunity 臨床試験の実施・解析(2015年8月倫理282号; UMIN000018388)

主要評価項目:Ki-67-indexによる有効性評価 20%減少を有効(responder)と設定

副次評価項目:

細胞株実験で得られた作用機序を生体でも検討する。

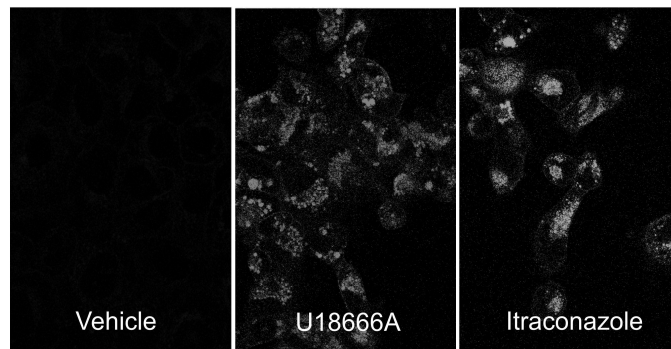
新規ターゲット分子やバイオマーカーを探索し responder を同定する。

4. 研究成果

(1) 子宮体癌細胞株5種類を用いて、イトラコナゾールの増殖抑制効果を証明し、AKT/mTORを介した抑制効果であることを報告した(Tsubamoto, Anticancer Res, 2017)。

(2) 新規作用機序として、細胞株を用いた基礎検討で、イトラコナゾールにより細胞内脂質輸送障害が生じること、細胞膜 lipid raft の抽出により細胞膜上の RTK が変動することを確認した(図 1、unpublished)。

図 1 Filipin 染色

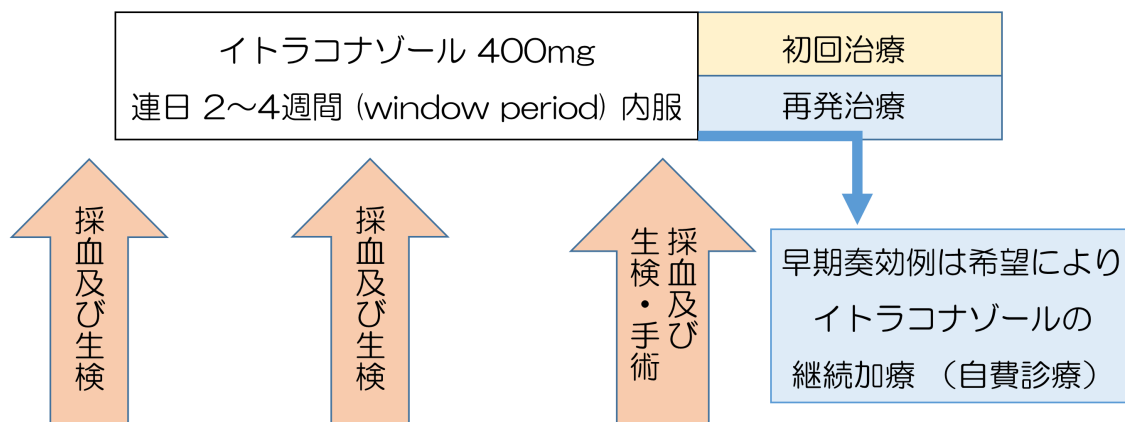


(3) Window of opportunity 臨床試験について順調に登録が進み、2019 年より特定臨床研究移行手続きを行った(図 2)。

図 2 A window of opportunity trial of itraconazole

2015/8～ UMIN000018388, 2019/4/1～ 特定臨床研究 iRCTs051190006

対象：組織生検可能な進行・再発婦人科がん



【試料】末梢血のDNA及びRNA抽出保存、腫瘍組織のパラフィン包埋及びRNAse処理後凍結保存
 【解析予定】変異遺伝子、免疫組織染色、cDNAマイクロアレイ、リン酸化蛋白解析、脂質メタボローム解析など

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Inoue K, Tsubamoto H, Isono-Nakata R, Sakata K, Nakagomi N. Itraconazole treatment of primary malignant melanoma of the vagina evaluated using positron emission tomography and tissue cDNA microarray: a case report BMC Cancer. 2018 Jun 4;18(1):630 査読有 doi: 10.1186/s12885-018-4520-5.

Ueda T, Tsubamoto H, Inoue K, Sakata K, Shibahara H, Sonoda T. Itraconazole Modulates Hedgehog, WNT/ β -catenin, as well as Akt Signalling, and Inhibits Proliferation of Cervical Cancer Cells. Anticancer Res. 2017 Jul;37(7):3521-3526. 査読有 <http://ar.iiarjournals.org/content/37/7/3521.long>

Tsubamoto H, Ueda T, Inoue K, Sakata K, Shibahara H, Sonoda T. Repurposing itraconazole as an anticancer agent: A review Oncol Lett. 2017 Aug;14(2):1240-1246 査読有 doi: 10.3892/ol.2017.6325.

Tsubamoto H, Inoue K, Sakata K, Ueda T, Takeyama R, Shibahara H, Sonoda T. Itraconazole Inhibits AKT/mTOR Signaling and Proliferation in Endometrial Cancer Cells. Anticancer Res. 2017 Feb;37(2):515-519. 査読有
<http://ar.iiarjournals.org/content/37/2/515.long>

鏝本 浩志, 園田 隆, 井上 佳代, 阪田 和子, 竹山 龍, 上田 知子, 亀井 秀剛, 表摩耶, 坂根 理矢, 柴原 浩章. がん治療におけるドラッグリポジショニングーイトラコナゾールの基礎及び臨床研究と今後の展望ー. 兵庫医科大学医学会雑誌 2016;41(1):59-64

〔学会発表〕(計3件)

Nakata Roze, Inoue Kayo, Kato yu, Saeki Shinichiro, Kamei Hidetake, Ueda Tomoko, Tsubamoto Hiroshi, Shibahara Hiroaki. Repurposing itraconazole as an anticancer agent : rapid clinical response of metastatic vaginal melanoma. (General Lecture) 公益社団法人日本産科婦人科学会第70回学術講演会 2018.5 仙台

Nakata Roze, Tsubamoto Hiroshi, Sakata Kazuko, Inoue Kayo, Ueda Tomoko, Shibahara Hiroaki, Nakagomi Nami, Sonoda Takashi. Repurposing itraconazole for an anticancer agent: interim analysis of a window-of-opportunity study. (General Lecture) American Association for Cancer Research 2017.11 Changhai

Inoue Kayo, Tsubamoto Hiroshi, Shibahara Hiroaki, Tamura Kazuo. Expression of Hedgehog signals and growth inhibition by itraconazole in endometrial. (General Lecture) American Associaton for Cancer Research 2016.4 New Orleans

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：井上 佳代
ローマ字氏名：INOUE, Kayo
所属研究機関名：兵庫医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：80594754

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。