

令和元年5月30日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16855

研究課題名(和文) マクロファージの分化制御を標的とした天然化合物による卵巣がん新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Onionin A enhances the anti-tumor effects of chemotherapy to ovarian cancer by inhibiting STAT3 signaling

研究代表者

高石 清美 (Takaishi, Kiyomi)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00601303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、分子標的治療薬の承認とともに、卵巣癌に対する治療方針の選択肢が増えており、卵巣癌が存在する環境や周囲の腫瘍免疫にも着目が集まっている。多くの癌腫と同様、卵巣癌においてもマクロファージが重要な役割を担っていることが報告されている。今回われわれは、卵巣癌に対するマクロファージの役割と、天然化合物によるマクロファージの分化制御による影響を検討した。天然化合物Onionin Aは、卵巣癌細胞の細胞増殖能ならびにSTAT3の活性を有意に抑制し、抗癌剤との併用で、抗癌剤の効果を増大させた。Onionin Aは細胞毒性を高める可能性が示唆され、既知抗癌剤との併用で、補助治療薬になりうると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行卵巣癌は依然として予後不良であるが、抗癌剤による癌細胞への細胞毒性の限界に対して、腫瘍の微小環境や抗腫瘍免疫によって癌の進行を抑制する新規治療法の研究が進んでいる。この背景から、近年は、分子標的治療薬の承認などで新規治療薬が増え、予後の改善が期待されている。今回、われわれは、腫瘍との相互作用が重要視されている免疫を司るマクロファージに着目し、天然化合物によるマクロファージの分化制御による卵巣癌への影響を検討し、既存の治療薬との併用によって細胞毒性を高めることが期待された。

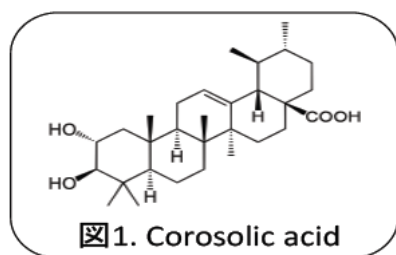
研究成果の概要(英文)：Resistance to chemotherapy poses a serious problem for the treatment of advanced ovarian cancer patients; this phenomenon is known to involve signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling. Here, we investigated whether onionin A, which we previously reported as a STAT3 inhibitor, could increase the sensitivity to chemotherapeutic drugs in ovarian cancer cells. We not only found that onionin A has a cytotoxic effect on ovarian cancer cells but showed that it markedly enhanced the anti-cancer effects of paclitaxel and cisplatin. Our data indicated that onionin A may be useful as an adjunctive treatment for patients with advanced ovarian and other cancers because of its multiple anti-cancer effects.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：卵巣癌 マクロファージ 天然化合物 オニオニンA

### 1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は化学療法高感受性の腫瘍であるが依然として長期予後は不良である。卵巣癌に対する化学療法では限界があり、視点を変えた新規治療薬の開発が望まれる。申請者らは卵巣癌が進展する過程でマクロファージの分化、卵巣癌細胞との細胞間相互作用が密接に関与し、その推定分子機序としてシグナル伝達兼転写因子(Stat3)のリン酸化抑制が関与することを突き止めた。さらには、植物由来の天然化合物である corosolic acid(図 1)が Stat3 のリン酸化を抑えることでマクロファージの分化を抑制することを突き止めている。



### 2. 研究の目的

本研究では上記の背景を踏まえ、corosolic acid と同じトリテルペノイド化合物を用いて、従来にない新規作用に基づく卵巣がん薬物療法の基盤確立を到達目的とし、さらには本化合物を比較対照薬物として創薬研究へ波及する可能性がある。

本研究計画は、マクロファージの分化を制御するトリテルペノイド化合物を用いて、その分子レベルでのメカニズムを解析し、活性薬物を用いた治療薬への臨床応用に展開するための基盤情報の収集を行う。

研究計画の策定にあたって、申請者は以下に示す予備的な研究成果を既に得ている。

①Corosolic acid は、Stat3 のリン酸化を抑制することでマクロファージの分化を制御する、抗がん剤との併用により癌細胞に対する毒性増強作用を発揮する(Takaishi, et al. Oncol Lett 2013)。②天然化合物のスクリーニングにより、マクロファージの分化抑制作用を示す複数種の化合物が同定された。③タマネギから抽出した onionin A は corosolic acid と類似化学構造をもつ天然化合物であり、マクロファージの分化を抑制した。

### 3. 研究の方法

上述の臨床背景およびこれまでの研究知見を踏まえ、本課題ではマクロファージの分化を抑制する天然化合物であるトリテルペノイド化合物 (corosolic acid, onionin A) のリン酸化抑制をすることでマクロファージの分化を抑制すること、マクロファージへの直接的な細胞毒性はないこと、並びに卵巣がん細胞への毒性などを含めた細胞生物学的ならびに毒性薬理的な特性・活性等に関する情報を集積し、天然化合物を利用した新規卵巣がん治療戦略を臨床展開するための基礎研究を計画する。研究期間内には以下の研究項目について明らかにする。

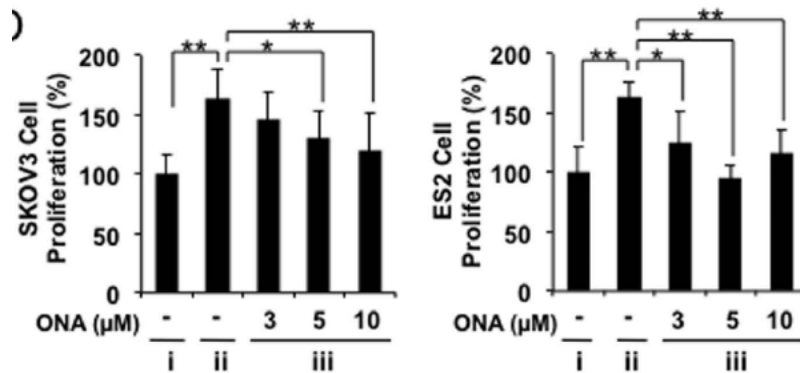
(in vitro)マクロファージの分化抑制作用を示す天然化合物によって、マクロファージの細胞毒性、分化抑制による産生因子の影響、卵巣癌細胞株へ及ぼす細胞毒性ならびに Stat3 のリン酸化抑制機序を解明する。さらに天然化合物と抗がん剤の併用による

卵巣癌細胞株への細胞毒性を比較検討する。  
 (in vivo)卵巣がんモデルマウスを用いた天然化合物投与試験により細胞増殖能を検討する。

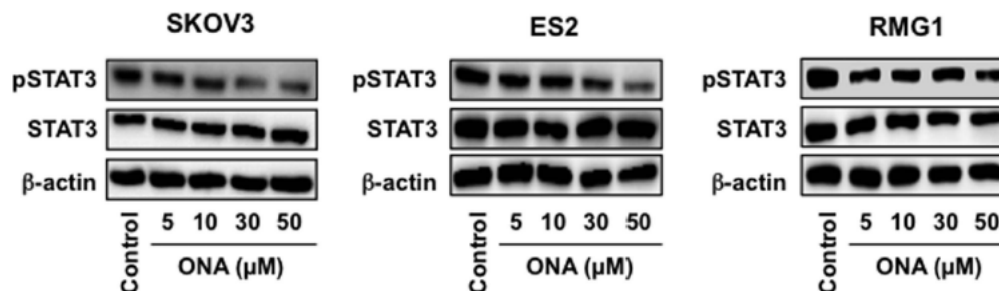
#### 4. 研究成果

培養液に天然化合物 Onionion A (ONA)の成分を添加し、ヒト卵巣癌細胞株 (SKOV3、RMG-I、ES-2) の細胞増殖能を検討した。さらに、抗癌剤 (paclitaxel、cisplatin、carboplatin)、抗癌剤ONAの併用群を添加し、細胞増殖能に対する作用をWST-8 assayにて、STAT3活性化に対する作用をWestern blot法にて解析した。ONAは卵巣癌細胞の細胞増殖能(図2)ならびにSTAT3の活性を有意に抑制し(図3)、再現性を確認した。さらに、ONAは単独では効果が認められない濃度でも抗癌剤と併用することで、抗癌剤の効果を高めることが明らかとなった。

(図 2)

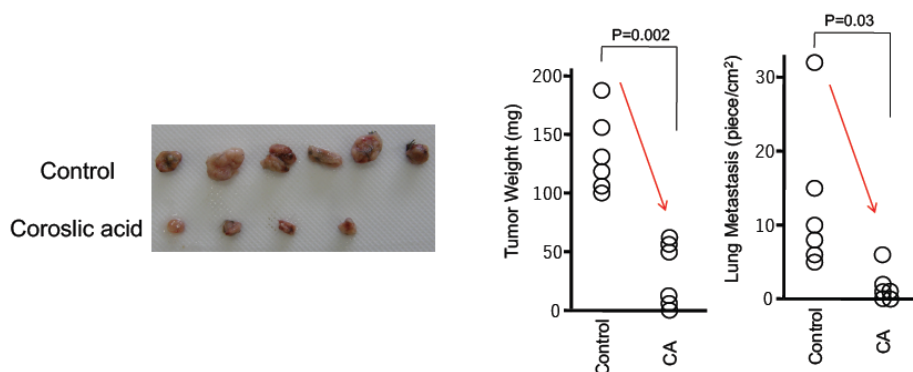


(図 3)

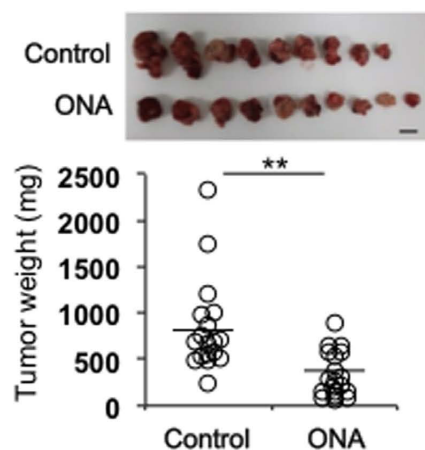


(in vivo)卵巣がんモデルマウスへのcorosolic acid(CA)とOnioninA(ONA) の投与によるがん細胞の縮小を認めた。(図4, 5)

(図 4)



(図 5)



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. 高石清美  
絨毛癌の臨床像  
日本婦人科腫瘍学会雑誌 36: 145-148, 2018 (査読なし)
2. Imamura Y, Tashiro H, Tsend-Ayush G, Haruta M, Dashdemberel N, Komohara Y, Tsuboki J, Takaishi K, Ohba T, Nishimura Y, Katabuchi H, Senju S.  
Novel therapeutic strategies for advanced ovarian cancer by using iPS cell-derived myelomonocytic cells producing interferon beta.  
Cancer Sci 2018 doi: 10.1111/cas.13775 (査読あり)
3. Okamura Y, Saito F, Takaishi K, Motohara T, Honda R, Ohba T, Katabuchi H.  
Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young woman with endometrial cancer under 35 years of age.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2017 年 7 月 27-29 日 熊本市)  
婦人科腫瘍学教育講座Ⅱ コルポスコピー  
高石 清美
2. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2017 年 7 月 27-29 日 熊本市)  
特別企画Ⅰ 病理医と臨床医で解説する婦人科腫瘍  
絨毛癌の臨床像  
高石 清美
3. 第 213 回熊本産科婦人科学会 (2017 年 8 月 30 日 熊本市)  
「本邦における無痛分娩の現状と課題」  
高石 清美
4. 第 32 回熊本女性医学講座 (2017 年 9 月 7 日 熊本市)  
「当施設における緩和ケアの変遷」  
高石 清美
5. 平成 29 年度熊本産科婦人科学会第 226 回学術講演会 (2017 年 10 月 1 日 熊本市)  
ワークショップ：帝王切開癒痕部妊娠の診断・治療・予防  
「帝王切開術における子宮縫合の要点」  
高石 清美
6. 第 32 回日本女性医学学会学術集会 (2017 年 11 月 4 日-5 日 大阪市)  
「当施設における高齢者のがん治療」  
高石清美、伊藤史子、坂口 勲、宮原 陽、大場 隆、片渕秀隆
7. 第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会 (2018 年 5 月 10-13 日 仙台市)  
「高齢がん患者に対する標準治療の縮小は必要か」  
高石清美、今村裕子、坪木純子、伊藤史子、齋藤文誉、山口宗影、本原剛志、坂口 勲、宮原 陽、本田律生、田代浩徳、片渕秀隆
8. 第 10 回熊本産婦人科手術学フロンティア学術講演会 (2018 年 5 月 31 日 熊本市)  
「子宮頸癌に対する縮小手術の取り組みと転帰-子宮頸部円錐切除術後の骨盤リンパ節郭清-」  
高石 清美

9. 第 60 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (2018 年 9 月 14 日～16 日 京都市)

「当施設における高齢者のがん患者に対する治療の実態」

高石清美<sup>1</sup>、今村裕子<sup>1</sup>、坪木純子<sup>1</sup>、坂口 勲<sup>1</sup>、田代浩徳<sup>2</sup>、片渕秀隆<sup>1</sup>

10. 第 33 回日本女性医学学会学術集会 (2018 年 11 月 3 日～4 日 岐阜市)

抄録「AYA 世代の早期子宮頸癌罹患患者に対する妊孕性温存を目的とした縮小手術の取り組み」

高石清美、伊藤史子、坂口 勲、片渕秀隆

〔図書〕(計 3 件)

1. 高石清美、佐藤勇一郎

絨毛癌

一冊でわかる婦人科腫瘍・疾患 周産期疾患、生殖・内分泌疾患、乳癌を含む  
片渕秀隆、森谷卓也編集 文光堂 112-113, 2017

2. 高石清美、佐藤勇一郎

胎盤部トロフォブラスト腫瘍(PSTT)、類上皮性トロフォブラスト腫瘍(ETT)

一冊でわかる婦人科腫瘍・疾患 周産期疾患、生殖・内分泌疾患、乳癌を含む  
片渕秀隆、森谷卓也編集 文光堂 114-115, 2017

3. 田代浩徳、織田克利、島田宗昭、高石清美、平島泰之、大竹秀幸

2 章 (子宮頸部前癌病変と I A 期の主治療)、7 章 (妊娠合併子宮頸癌の治療)

子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版

日本婦人科腫瘍学会編 金原出版 2017

※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。