



2019年4月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

白癬菌（水虫）の治療薬が胆道がん細胞の増殖を抑制する効果を発見 —胆道がんに対する安全かつ有効な治療薬候補の特定—

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座の齋藤義正准教授らの研究グループは、難治性がんの代表である胆道がん患者から提供されたがん細胞を体外で長期間培養し、それらの細胞を用いて薬物スクリーニングを行うことにより、白癬菌（水虫）の治療薬であるアモロルフィンおよびフェンチコナゾールが胆道がんの新たな治療薬となる可能性を見出しました。

アモロルフィンおよびフェンチコナゾールは、白癬菌（水虫）などの真菌感染症に対する治療薬として使用されており、市販化合物なのですでに安全性が確認されています。胆道がんを最小限の副作用で効率的に抑制する新規予防・治療薬の候補になることが期待されます。

本研究成果は、2019年4月23日（米国東部時間）に国際学術誌『Cell Reports』電子版に掲載されました。

本研究のポイント

- 難治性がんの代表である胆道がん患者から提供されたがん細胞を体外でその性質を保持したまま長期間培養することに成功した。
- 樹立した胆道がん培養細胞における遺伝子解析の結果と臨床データを組み合わせることで、胆道がん患者の予後を予測する新たなバイオマーカーとして、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2*を特定した。
- 樹立した胆道がん培養細胞を用いて薬物スクリーニングを行なった結果、白癬菌（水虫）の治療薬であるアモロルフィンおよびフェンチコナゾールが胆道がん細胞の増殖を抑制することが明らかとなり、これらの薬剤が胆道がんに対する安全かつ有効な治療薬の候補となることが期待される。

1. 研究の背景

胆道がんとは、肝細胞で産生された胆汁の通り道である肝内胆管から十二指腸のファーター乳頭部に至る胆道に発生する悪性腫瘍のことで、5年生存率は20%以下と予後も極めて不良な難治がんの代表です。近年、胆道がんは増加傾向を示しており、現在日本のがん死亡数の第6位を占めています。また、大阪市にある印刷会社の元従業員が、高頻度に胆管がんを発症していたことも大きな社会的問題となりました。

現在、胆道がんに対する有効なバイオマーカーが存在しないため、早期発見が難しく、外科的切除による治療が困難な症例に対しては、抗腫瘍薬による化学療法が行われています。胆道がんに対する化学療法には、ゲムシタピン（ジェムザール®）やプラチナ製剤であるシスプラチンを含むレジメンが標準治療となっていますが、その成績は十分ではなく、多くの胆道がんが現行の抗腫瘍薬に抵抗性を示し、化学療法による根治はほとんど望めないのが現状です。また、これらの抗腫瘍薬は骨髄抑制、消化管障害、脱毛、腎機能障害、肝機能障害などの細胞毒性が強く、重篤な副作用が患者のQOLを著しく低下させています。効果的な新薬の開発を妨げている要因として、これまでは胆道がんの本態

を十分に反映した明確なモデルが存在しなかったことがあげられます。

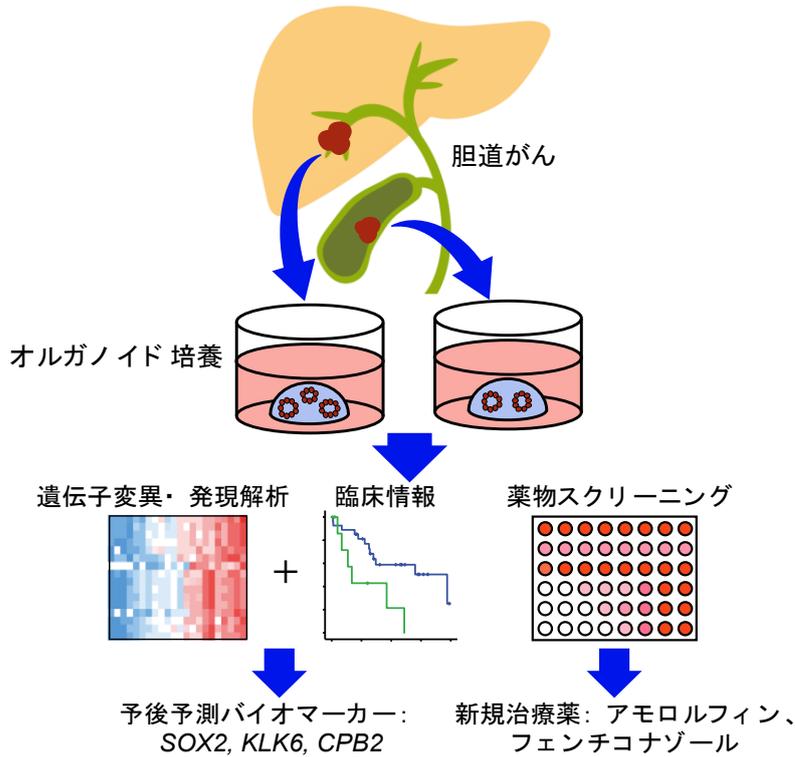
2. 研究の内容・成果

近年、組織幹細胞やがん幹細胞を3次元で培養することで、生体内の組織や腫瘍を培養皿の中で再現するオルガノイド培養技術（注1）が開発されました。齋藤准教授らは、肝内胆管がん、胆嚢がんおよび膵臓がん乳頭部に発生した神経内分泌がんの患者より提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、1年以上にわたり安定的に培養・維持することに成功しました（図1）。これらの患者由来の胆道がんオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも極めて高い類似性を示すことを確認しています。

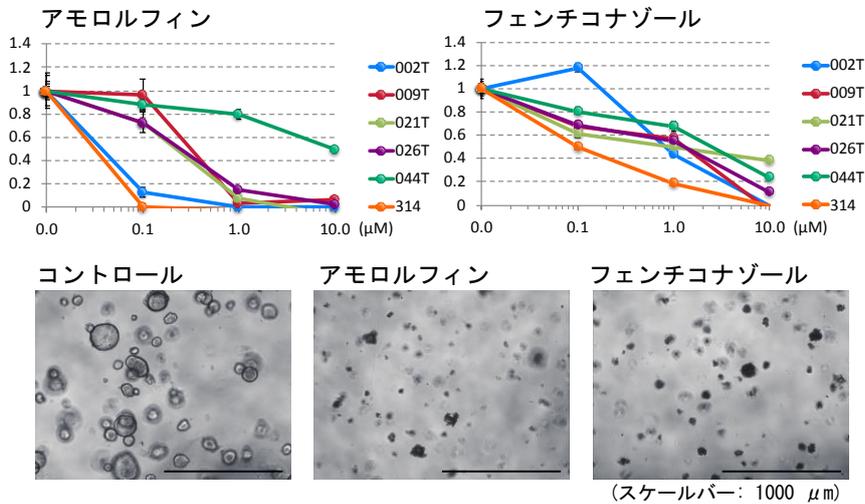
図1に示すように、これらの胆道がんオルガノイドを用いて、遺伝子変異解析および遺伝子発現解析を行い、非がん組織由来のオルガノイドに比べて特に発現が上昇している遺伝子や低下している遺伝子を特定しました。また、分子標的治療薬の1つであるエルロチニブを投与することで、増殖が抑制される胆道がんオルガノイド（感受性あり）と、増殖が抑制されない胆道がんオルガノイド（感受性なし）が存在することが明らかとなり、胆道がんオルガノイドにおいてエルロチニブに対する感受性あり、なしで発現が大きく異なる遺伝子についても特定しました。さらに、**The Cancer Genome Atlas**（注2）に公開されている臨床データベースを用いて、これらの遺伝子発現と胆道がん患者の予後（生存期間）を解析したところ、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2* 遺伝子の発現と患者予後が統計学的に有意に相関しており、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2* 遺伝子が高発現している患者の予後が特に不良であることを見出しました。これらの結果から、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2* 遺伝子の発現が、胆道がん患者の予後を予測する新たなバイオマーカーとなることが期待されます。

さらに齋藤准教授らは、胆道がんに対する安全かつ有効な新しい治療薬を探索するために、樹立した胆道がんオルガノイドを用いて、東京大学創薬機構から提供された既存薬ライブラリーを用いて薬物スクリーニングを行いました。予想通り、ヒット化合物のほとんどがゲムシタピンをはじめとする抗腫瘍薬でしたが、興味深いことに、これまでに抗腫瘍作用が報告されていないアモロルフィンおよびフェンチコナゾールがヒット化合物の中に含まれていました。樹立した複数の胆道がんオルガノイドを用いて検証したところ、図2に示す通り、アモロルフィンおよびフェンチコナゾールが胆道がんオルガノイドの増殖を抑制することが明らかになりました。特にアモロルフィンはゲムシタピンと同等の増殖抑制効果を示し、さらに正常胆管細胞に対してはほとんど毒性を示さないことを見出しました。アモロルフィンおよびフェンチコナゾールは、白癬菌（水虫）をはじめとする真菌感染症に対する治療薬として使用されており、市販化合物なので安全性が確認されています。ドラッグリポジショニング（注3）により、もともとは抗真菌薬であるアモロルフィンおよびフェンチコナゾールが、胆道がんを最小限の副作用で効率的に抑制する新規予防・治療薬の候補になることが期待されます。

【 図 1 】 本研究の概略図



【 図 2 】 胆道がんオルガノイドに対する抗真菌薬の増殖抑制効果



3. 今後の展開

今後は、抗真菌薬であるアモロルフィンやフェンチコナゾールが実際の胆道がん患者に対して有効な治療薬となるかどうかを検証するための臨床試験の実施を目指し、さらに基礎的な研究を継続する予定です。以上のように、難治性がん患者由来のオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも高い類似性を示しており、バイオマーカーの探索や創薬スクリーニングを行う上で極めて強力な前臨床モデルになると考えられます。これらの難治性がんより樹立したオルガノイドを用いることで、基礎研究と臨床試験との間のギャップ（“創薬研究の死の谷”）を埋め、難治性がんおよび希少が

んに対する治療薬候補の臨床試験への移行・承認を加速させると同時に、最適医療の基盤となるシステムが構築されることが期待されます。

<論文情報>

著者名: Yoshimasa Saito*, Toshihide Muramatsu, Yae Kanai, Hidenori Ojima, Aoi Sukeda, Nobuyoshi Hiraoka, Eri Arai, Yuko Sugiyama, Juntaro Matsuzaki, Ryoei Uchida, Nao Yoshikawa, Ryo Furukawa, Hidetsugu Saito (*責任著者)

タイトル: Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma

雑誌名: Cell Reports (2019) オンライン版

<用語説明>

(注1) オルガノイド培養技術: 組織中の幹細胞やがん組織中のがん幹細胞を血清を含まない培地を用いて3次元で培養し、組織や腫瘍を培養皿の中で再現する技術です。従来のがん研究では、主に血清を含む培地で2次元培養を行う細胞株が用いられていましたが、オルガノイド培養技術により樹立されたがんオルガノイドは、患者体内の腫瘍と同様な性質を示すため、病態解析、バイオマーカー探索や創薬スクリーニングなどに適していると考えられています。

(注2) The Cancer Genome Atlas (TCGA): 2006年から米国で開始された大型がんゲノムプロジェクトであり、20種類以上のがん種について、遺伝子変異や遺伝子の発現異常などについて行われた網羅的な解析データを蓄積しています。解析データはホームページに公開されています。

<https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>

(注3) ドラッグリポジショニング: 長期間にわたって使用され、その安全性が確実な医薬品について未知の薬効を見出し、別の疾患の治療に役立てることです。すでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいるため、いくつかの試験をスキップでき、また薬剤の製造方法が確立しているため開発期間の短縮・研究開発コストを低減できるなどのメリットがあります。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学薬学部 薬物治療学講座
准教授 齋藤 義正 (さいとう よしまさ)
TEL: 03-5400-2692 FAX: 03-5400-2692
E-mail: saito-ys@pha.keio.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾広報室 (豊田)
TEL: 03-5427-1541 FAX: 03-5441-7640
E-mail: m-pr@adst.keio.ac.jp
<https://www.keio.ac.jp/>