

## 論文内容の要旨

氏名	三宅 龍太
Preclinical Activity of Plitidepsin Against Clear Cell Carcinoma of the Ovary  (和訳)  卵巣明細胞癌に対するプリチデプシンの前臨床活性	

### 論文内容の要旨

#### 【背景・目的】

卵巣明細胞癌はプラチナ系抗癌剤に抵抗を示すため、より一般的な漿液性癌と比較して予後不良である。Plitidepsin は転写因子である eEF1A2 をターゲットとする後発の新規抗癌剤であり、2018年にオーストラリアで難治性多発性骨髄腫に対する臨床応用が開始されている。既報により卵巣明細胞癌において eEF1A2 が高発現していることが示されている。本研究の目的は、卵巣明細胞癌に対する Plitidepsin の抗腫瘍効果を評価することである。

#### 【方法】

奈良県立医科大学附属病院において外科的に切除された卵巣癌組織に対し、eEF1A2 の発現を免疫組織化学的に評価した。また、卵巣明細胞癌細胞株(KOC-7C, TOV-21G, RMG-1)を用いて、Plitidepsin の抗腫瘍効果を *in vitro* と *in vivo* の両方で評価した。eEF1A2 の発現を過剰発現またはノックダウンすることにより、卵巣明細胞癌細胞株の Plitidepsin に対する感受性に eEF1A2 が果たす役割を検討した。

#### 【結果】

免疫組織化学染色で卵巣明細胞癌の 76.2%に eEF1A2 が陽性であり、これは他の組織学的サブタイプの卵巣癌と比較して有意に高いものであった。Western Blotting で、使用する卵巣明細胞癌細胞株では eEF1A2 が発現していることを確認した。MTS assay にて Plitidepsin は卵巣明細胞癌に対して濃度依存的に発育を抑制した。Flow cytometry では G1 期の細胞が増加し、Western blotting で cleaved-PARP が誘導されたことから、Plitidepsin は G1 期での細胞周期の停止およびアポトーシスを誘導するという機序で卵巣明細胞癌に対する抗腫瘍効果をもつことを確認した。卵巣明細胞癌細胞株に eEF1A2 を過剰発現させると、Plitidepsin に対する感受性が上昇し、一方、eEF1A2 をノックダウンすると、卵巣明細胞癌細胞株の Plitidepsin に対する感受性が低下した。また、*in vivo* 系として卵巣明細胞癌株をヌードマウスの皮下に移植して生着させ、xenograft model を作製した。卵巣明細胞癌細胞株を移植したマウスに対して Plitidepsin を腹腔内に投与すると、腫瘍縮小効果がみられた。

#### 【結論】

eEF1A2 を標的とする新規抗癌剤である Plitidepsin は、卵巣明細胞癌の治療薬として応用できる可能性がある。