

2024 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2024 年度採択研究代表者

伊吉 祥平

名古屋大学 高等研究院
YLC 特任助教

ケミカルバイオロジーと臨床オミクスから指向する卵巣癌パン・ペリトネアル治療戦略

研究成果の概要

腹膜播種を伴う進行卵巣癌の難治性克服には、卵巣癌細胞(種)だけではなく癌促進的に働く腹膜微小環境(土壌)を一体として捉えた新たな治療戦略を確立する必要がある。申請者はこれまでに腹膜播種微小環境における脂肪細胞と卵巣癌細胞のクロストークに着目し、大網脂肪細胞の脱分化という播種の進展に寄与する新たな分子メカニズムを解明した。この知見をもとに本研究課題では、腹腔内において脂肪組織と悪性腹水が織りなす卵巣癌促進的土壌としての腹腔内エコシステムの本質に迫り、その治療標的化を目指す。

脂肪組織をターゲットとした治療戦略では、腹水の添加による脂肪滴からの引き抜きを受けない新規超耐光性脂肪滴蛍光プローブを用いて、脂肪細胞の脱分化を阻害する候補物質の探索を行った。予備的検討として、2 症例の高異型度漿液性卵巣癌患者から採取した腹水を用いて、FDA 承認薬ライブラリから脂肪細胞脱分化阻害作用を有する化合物を探索したところ、両腹水に対して効果を示す候補化合物が同定された。この化合物を脂肪細胞と卵巣癌細胞の共培養系に作用させることで、脂肪細胞脱分化を介した卵巣癌細胞の増殖が抑制されることを確認した。

腹水をターゲットとした治療戦略においては、これまでに高悪性度漿液性卵巣癌 91 例から採取した患者由来腹水を用いて、大規模プロテオーム解析を行い、異なる分子型サブグループを同定するとともに、予後に関連するバイオマーカー分子群を同定している。本年度は、予後不良因子として同定された分子を用いて機能解析実験を行い、そのリコンビナントタンパク質の添加によって、卵巣癌細胞の増殖が抑制されることを見出した。これらの結果は腹膜播種を伴う進行卵巣癌に対する新規治療戦略の開発に示唆を与えるものであり、今後、卵巣癌実験モデル動物を使用した検証実験を行い、順次論文作成を行うべく準備をしている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) S. Iyoshi, M. Sunohara, M. Yoshihara, A. Kunishima, E. Miyamoto, H. Fujimoto, K. Kitami, K. Mogi, K. Uno, K. Yoshida, S. Tamauchi, A. Yokoi, K. Niimi, N. Yoshikawa, R. Emoto, S. Matsui, H. Kajiyama. Long-term prognostic significance of ascites cytology in ovarian cancer cases in which R0 resection was achieved in the initial surgery: a multi-institutional retrospective cohort study. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, in press (2025)
- 2) S. Iyoshi, M. Kimura, M. Yoshihara, A. Kunishima, E. Miyamoto, H. Fujimoto, K. Kitami, K. Mogi, K. Uno, S. Tano, N. Yoshikawa, R. Emoto, S. Matsui, H. Kajiyama. Detailed analysis of the histology-specific impact of ascites volume on the outcome of epithelial ovarian cancer: a multi-institutional retrospective cohort study. *BMC Cancer*, **24**, 1479 (2024)