

**MW-1-4** 新規アロステリック型 AKT 阻害剤 TAS-117 は卵巣癌患者腹水中の癌細胞に対して有効性を示す大鵬薬品工業 (株)つくば研究センター<sup>1</sup>, 慶應大<sup>2</sup>, 聖マリアンナ医大<sup>3</sup>葛 幸児<sup>1</sup>, 富永英一郎<sup>2</sup>, 戸澤晃子<sup>3</sup>, 赤羽智子<sup>2</sup>, 大原 樹<sup>3</sup>, 野村弘行<sup>2</sup>, 片岡史夫<sup>2</sup>, 平沢 晃<sup>2</sup>, 阪埜浩司<sup>2</sup>, 鈴木 直<sup>3</sup>, 青木大輔<sup>2</sup>

【目的】PI3K-AKT-mTOR シグナルは、癌細胞の増殖及び生存に重要である。卵巣癌において AKT が高頻度に活性化されアポトーシス抵抗性を惹起する。株化細胞や動物病態モデルと比較して臨床検体を用いた新規薬剤の作用機序の解明は、臨床での効果をより精度良く予測し得る可能性がある。そこで、卵巣癌患者腹水から分離した癌細胞を用いて、新規 AKT 阻害剤 TAS-117 単剤及び paclitaxel + carboplatin (以下、TC) との併用の有効性と作用機序を *ex vivo* で検討した。【方法】3 施設の倫理委員会の承認の下でインフォームド・コンセントが得られた症例のうち腹水中に癌細胞を有する 9 症例を用いて薬剤感受性を検討した。細胞生存率は 72 時間後に ATP 法で評価した。Caspase-3/7 活性は caspase-Glo, タンパク質は western blot 法, mRNA は RT-PCR 法で検出した。【成績】TAS-117 は細胞株のみならず腹水中癌細胞でも AKT とその基質 PRAS 40 のリン酸化を阻害した。動物試験データからヒトで達成可能と推定される TAS-117 濃度 0.1 $\mu$ M 処理において 9 例中 6 例で有意 ( $p < 0.05$ ) な増殖抑制効果を示し, AKT2 mRNA 発現との間に有意 ( $p < 0.05$ ) な相関が見られた。更に TC との併用において 9 例中 7 例で TAS-117 単剤及び TC を上回る効果を示し, 6 例でその差は有意 ( $p < 0.05$ ) であった。TAS-117 と TC との併用の 24 時間処理後では TC と比較し caspase-3/7 活性が高かった。【結論】TAS-117 は卵巣癌腹水中癌細胞に対して有効性を示し, 特に TC との併用時に優れた効果が見られた。TAS-117 が抗アポトーシス因子 AKT の活性(リン酸化)を抑制することが TC との併用時に強い効果を発揮する機序の一つと考えられた。以上より, TAS-117 の卵巣癌治療への応用が期待される。

**MW-1-5** 抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) を用いた卵巣癌に対する第 II 相医師主導治験京都大<sup>1</sup>, 近畿大<sup>2</sup>濱西潤三<sup>1</sup>, 万代昌紀<sup>2</sup>, 松村謙臣<sup>1</sup>, 安彦 郁<sup>1</sup>, 馬場 長<sup>1</sup>, 山口 建<sup>1</sup>, 植田彰彦<sup>1</sup>, 小西郁生<sup>1</sup>

【目的】近年, がん細胞が宿主免疫の攻撃から逃避する「がん免疫逃避機構」に関わる, 免疫抑制性補助シグナル Programmed cell Death-1 (PD-1)/PD-1 リガンド (PD-L1) 経路を遮断する抗 PD-1 抗体 (Nivolumab) が注目されている。当科では 2011 年からプラチナ抵抗性再発・進行卵巣癌に対して Nivolumab を用いた第 II 相, 医師主導治験を開始し, その有効性と安全性を評価することを目的とした。【方法】対象は, インフォームドコンセントを得た, プラチナ抵抗性かつタキサン系薬剤を含む 2 レジメン以上の治療歴を有する上皮性卵巣癌とし, 自己免疫疾患の既往・合併を除外した。登録目標は 20 例とし低 (1mg/kg)・高 (3mg/kg) 用量の各 10 例の 2 コホート試験とした。主要エンドポイントは奏効率, 副次エンドポイントは安全性, 疾患制御率, 全生存期間, 無増悪生存期間とした。用法は 2 週毎に最大 1 年間, 点滴投与し, 2014 年 5 月 23 日をカットオフとして評価した。【成績】20 人の被験者の平均治験薬投与期間は 14 週間。因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例で, うち 1 例はグレード 3 の発熱, 歩行障害, 見当識障害を認めた。奏効率は, 低用量で 10% (PR1/10 例), 高用量で 20% (CR 2/10 例) であった。疾患制御率は, 低用量で 50% (SD4/10 例), 高用量で 40% (SD2/10 例) であった。CR の 2 人は 4 か月間および 10 か月間治験継続中である。【結論】プラチナ抵抗性卵巣癌に対して, nivolumab の安全性と一定の有効性を示すことができ, さらに高用量が低用量よりも有望であることが示された。

**MW-2-1** 卵巣癌細胞の anoikis 抵抗性を指標とした機能的ゲノミクススクリーニングにより同定された *ABHD2* の発現低下は, 卵巣癌の化学療法耐性をもたらす予後不良因子となる

京都大

山ノ井康二, 松村謙臣, 安彦 郁, 山口 建, 吉岡弓子, 濱西潤三, 馬場 長, 越山雅文, 小西郁生

【目的】高悪性度漿液性卵巣癌 (HGSOC) では多様な遺伝子変化が起きているが, その役割はほとんどが未解明である。今回我々は, anoikis 抵抗性に関わる遺伝子をゲノムワイドに探索し, HGSOC における機能を解析することを目的とした。【方法】軟寒天培地培養で細胞死に至る漿液性卵巣癌細胞株 OVCA420 と, 約 15000 個の遺伝子を標的とする約 81000 種類のレンチウイルス shRNA ライブラリー (Cellecta 社) を用い, anoikis 抵抗性に関わる遺伝子を軟寒天培地培養による機能的スクリーニングにより探索した。その mRNA 発現低下が anoikis 抵抗性を増すと確認された遺伝子について, さらに発現マイクロアレイ解析や免疫組織学染色, 化学療法感受性, 増殖能, Hoechst33342 排泄能で規定される Side population (SP) 分画について検討を加えた。【成績】*ABHD2*, *CYB5R3*, *ELAC2* の発現低下で OVCA420 細胞の anoikis 抵抗性が増した。これら 3 遺伝子はいずれも The Cancer Genome Atlas の HGSOC データにおいてコピー数低下を認めた。さらに *ABHD2* は, その発現低下が OVCA420 細胞の anoikis 抵抗性に加えてプラチナ抵抗性, SP 分画, 増殖能も有意に増加させた (いずれも  $p < 0.05$ )。また漿液性卵巣癌細胞株 HEYA8 に *ABHD2* を強制発現させると, anoikis 抵抗性, 増殖能が有意に低下した (共に  $p < 0.05$ )。そして *ABHD2* の mRNA, タンパク発現低下は, 臨床的予後不良因子であった ( $p < 0.05$ )。【結論】機能ゲノミクススクリーニングにより, 発現低下が HGSOC の anoikis 抵抗性に寄与する 3 遺伝子を見いだした。その一つである *ABHD2* の発現低下は, プラチナ抵抗性と SP 分画, 増殖能の増加をもたらす, HGSOC の予後不良に関わるということが分かった。