

テーマ： 卵巣明細胞癌治療薬の探索

■ 背景

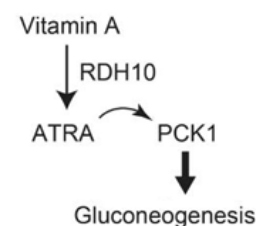
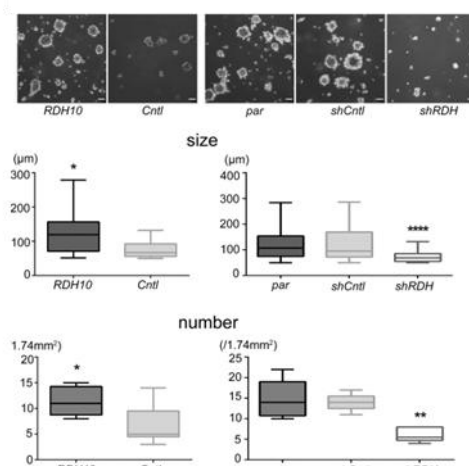
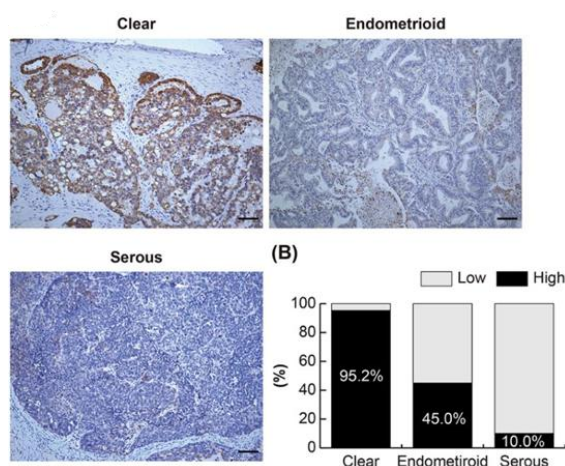
卵巣明細胞癌 (Ovarian Clear Cell Carcinoma: OCCC) は、上皮性卵巣癌の一亜型であり、日本人においては卵巣癌全体の約24%を占めるなど、比較的高頻度に認められる。OCCCはプラチナ製剤を中心とした化学療法に対する感受性が低く、治療抵抗性を示す症例が多いことから、進行例では予後不良となる傾向がある。

OCCC細胞は細胞質にグリコーゲンを豊富に含有し、明るく見える形態的特徴を有することから「明細胞癌」と称される。これまでにOCCCの治療抵抗性の一因としてHNF1 β の過剰発現による糖新生亢進やグリコーゲン貯留が癌細胞の生存に寄与していることが報告されているが、我々もSuperoxide Dismutase 2の高発現が治療抵抗性に寄与する可能性を見出してきた (World J Surg Oncol, 2019)。

■ 新規治療標的分子の同定

当研究グループは、OCCCの代謝特性・幹細胞性に着目した解析を通じ、RDH10 (Retinol dehydrogenase 10) がOCCCに特異的に高発現し、腫瘍の維持に関与する新規分子であることを同定しました。RDH10はビタミンA代謝を介したレチノイン酸 (RA) シグナルを制御し、核内受容体を活性化することで、OCCCのがん幹細胞性 (CSC) 維持および代謝再構築を制御する中核因子として機能すると考えられます。

RNA-seq解析においてもRDH10関連経路がCSC機能に関わる主要因子として抽出され、治療抵抗性と再発に深く寄与する分子であることが裏付けられました (Antioxidants, 2021)。さらにRDH10は既知の標的とは異なる独立した作用経路を担い、酵素であることから、低分子阻害薬・抗体医薬・核酸医薬など多様な創薬アプローチが可能です。また正常細胞では他酵素により代償されると考えられ、腫瘍選択的標的として実現可能性が高いことも利点です。



■ 企業との協働

当研究グループは、OCCC臨床検体・網羅的解析基盤に加えて、OCCCオルガノイドを樹立し薬剤評価に活用可能な体制を整えており、これらのリソースを活用した前臨床研究を強力に推進できる環境があります。RDH10を標的とした革新的治療の創出に向け、共同研究を行う企業パートナーを広く募集しております。

