



## 温故知新プロジェクト – 既存薬を用いた難治性がんに対する新たな治療薬の創製–



研究者所属・職名：薬学部・准教授

ふりがな    さいとう    よしまさ

氏名： 齋藤 義正

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\)「オルガノイド培養による胆道・膵臓腫瘍細胞バンクの構築と個別化治療への応用」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究\(B\)「胆道・膵臓がん幹細胞のマイクロRNAとエピゲノム異常を標的とした診断・治療戦略」\(2014-2016\)](#)

分野：腫瘍治療学、腫瘍診断学

キーワード：胆道がん、膵臓がん、オルガノイド培養、既存薬、ドラッグ・リポジショニング

### 課題

- **なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）**

胆道がんや膵臓がんなどの難治性がんは、有効な治療薬がなく、5年生存率も20%以下と予後も極めて不良です。一方で、難治性がんに対する様々な新薬の研究開発が進んでいますが、莫大な開発費により薬価は高騰し、我が国の医療経済を圧迫しています。そこで、我々は、既に安全性の確認されている既存薬の中から難治性がんに対して効果を示す薬を探索し、新たな治療薬を創製する研究（ドラッグ・リポジショニング研究）を進めています。

- **研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）**

未承認の薬の効果を実際の患者さんで試すわけにはいきませんので、患者さんの体外で（培養皿の中で）がん細胞を増やして、難治性がんを再現させる必要がありました。様々な培養法を試してもうまくいかなかったのですが、最近開発された組織幹細胞の3次元培養法であるオルガノイド培養により、胆道・膵臓がん患者からいただいた組織を用いてオルガノイドを樹立し、培養皿の中で難治性がんを再現することに成功しました（図1）。

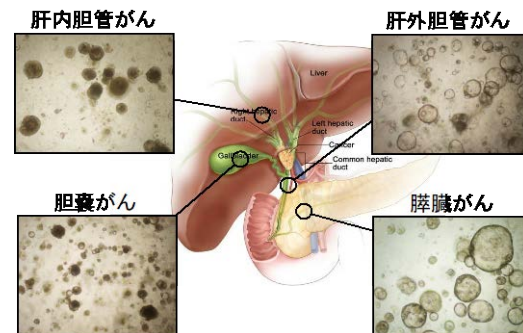


図1 胆道・膵臓がん患者からのオルガノイドの樹立



## 温故知新プロジェクト —既存薬を用いた難治性がんに対する新たな治療薬の創製—

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

胆道がんおよび膵臓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。これらの患者由来の胆道・膵臓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。

樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、1459化合物から構成される既存薬ライブラリーによる薬剤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抗がん剤でしたが、興味深いことに、これまでに抗がん作用が報告されていない抗真菌薬のアモロルフィンやフェンチコナゾールおよび脂質異常症治療薬のセラバスタチン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、これらの薬剤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。アモロルフィンや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、セラバスタチンは脂質異常症に対する治療薬として使用されており、市販化合物なので既に安全性が確認されています。ドラッグ・リポジショニングにより、もともとは抗真菌薬や脂質異常症治療薬である薬が、胆道・膵臓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。

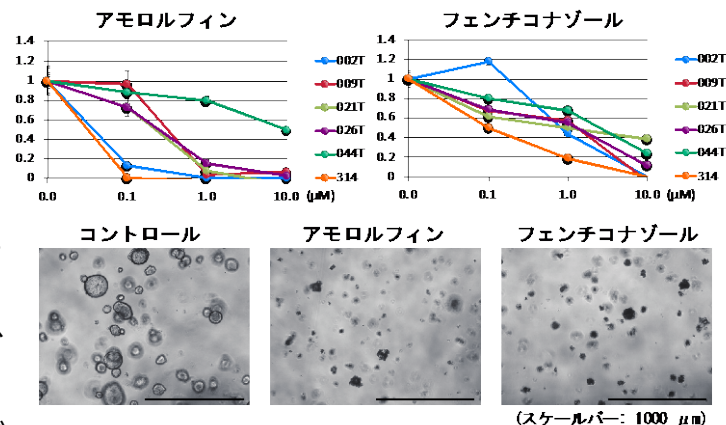


図2 抗真菌薬であるアモロルフィンおよびフェンチコナゾールの胆道・膵臓がんオルガノイドに対する増殖抑制効果

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

「温故知新」という言葉がありますが、既存の古い薬にもまだまだ知られていない意外な薬効があると考えています。

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および脂質異常症治療薬であるセラバスタチンが実際の胆道・膵臓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、動物実験を中心とした基礎研究をさらに発展させます。難治性がんオルガノイドを用いたドラッグ・リポジショニング戦略により、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、難治性がんに対する新規治療薬の開発期間や開発コストを大幅に減少させることが期待されます。