

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Expression of Hedgehog Signals and Growth Inhibition by Itraconazole in Endometrial Cancer

(子宮体がんにおけるヘッジホッグシグナル系の発現とイトラコナゾールによる増殖抑制)

産科婦人科学 (指導教授又は研究科紹介教授 柴原浩章 )

氏 名 井上佳代

【背景】イトラコナゾールは古くから使用されている抗真菌薬であるが、Hedgehog シグナルの阻害作用などが基礎研究で発見され、臨床研究でも抗腫瘍効果が報告されてきた。我々も種々の進行癌、難治がんに対する化学療法にイトラコナゾール内用液を併用することで予後を改善できることを報告してきた。子宮体がんにおけるイトラコナゾールに関する基礎研究および臨床研究は未だ報告されていない。本研究では、子宮体癌組織における Hedgehog シグナル系の発現と、イトラコナゾールの常用量での *in vitro* 抗腫瘍効果を検討した。【方法】当院で 2005 年から 2013 年の間に子宮体がん、類内膜癌 Grade1, 2 で子宮筋層浸潤を伴う手術進行期 IA 期で術後再発した症例を検討した。2006 年から 2007 年の間に子宮体がん、類内膜癌 Grade1, 2 で子宮筋層浸潤を伴う IA 期で術後 5 年経過しても再発していない症例を検討した。子宮体がんの手術摘出標本を用いて、ソニックヘッジホッグ (sHh)、GLI1、progesteron receptor (PR)、p53、chemokine ligand 18 (CCL18) の免疫染色を行った。ヒト子宮体がん細胞株の HEC-1A と Ishikawa を用いて、イトラコナゾール内溶液で処理し、生細胞率を MTT アッセイで評価した。また、細胞遊走アッセイを行った。Mann-Whitney U 検定による統計学的分析を行った。【結果】手術進行期 IA 期、類内膜癌 Grade1/2 で、術後再発した症例が 4 例、再発していない症例が 10 例であった。すべての症例で、sHh と GLI1 の免疫染色が陽性であった。MTT アッセイではイトラコナゾールが容量依存性、時間依存性に Ishikawa および HEC-1A の増殖を抑制した。イトラコナゾール濃度  $10^{-6}$  M において、細胞生存率はコントロールに比べ、48、96 時間後にそれぞれ、90%、79% (HEC-1A)、80%、65% (Ishikawa) であった。細胞遊走アッセイでは、Ishikawa も HEC-1A も遊走は見られなかった。【考察】子宮体がんでのヘッジホッグシグナル系の発現を確認し、子宮体癌の癌化にヘッジホッグシグナル系が関与している可能性を示した。ヘッジホッグシグナル系の抑制が腫瘍増殖抑制のターゲットになる可能性が示唆された。イトラコナゾールは *in vitro* で子宮体がん細胞株の増殖を抑制することを確認した。イトラコナゾールが通常内服用量で子宮体がんに対して抗腫瘍効果がある可能性が示唆された。臨床的応用として、本研究によりイトラコナゾールがヘッジホッグシグナル系抑制剤として、単剤でも化学療法と併用しても、子宮体がんに対する抗腫瘍効果を有する可能性を示した。これをもとに、我々はイトラコナゾール単剤による window-of-opportunity 試験およびイトラコナゾール併用化学療法の第 2 相試験を開始した。