

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：12301

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01071

研究課題名 dCKの発現制御がセツキシマブ後天的耐性化大腸がん細胞に与える効果と治療戦略の検討

研究代表者

中村 浩規 (NAKAMURA, HIRONORI)

群馬大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究においてまず我々は、siRNAを用いた後天的セツキシマブ耐性大腸がん細胞におけるdCKのノックダウンの条件検討を行った。ノックダウン後の細胞におけるdCKの発現状況については十分な検討を行う必要があり、現在は質量分析装置を用いた種々の条件によるノックダウン後の細胞におけるdCKの発現量の検討や、MTTアッセイを用いた後天的セツキシマブ耐性解除についての検討を行っている。加えて、shRNAを用いたノックアウトについても検討を行いながら、これらの検討が完了した後に、臨床応用を見据えた新たな治療戦略の検討を行っていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、後天的セツキシマブ耐性化大腸がん患者に対して新たな治療の選択肢を提案することが可能となり、後天的セツキシマブ耐性化大腸がん患者の生存期間延長への貢献が期待されるほか、dCK阻害剤など新たなアプローチによる後天的セツキシマブ耐性化大腸がんに対する治療法開発の進展が期待される。

研究分野：医療薬学

キーワード：大腸癌 耐性化 セツキシマブ dCK

## 1. 研究の目的

大腸がんは、日本人における悪性腫瘍の中で罹患数が第一位であり、世界的にも罹患率、死亡率がともに高いがんの1つである。大腸がんの治療は大きく内視鏡、手術、局所療法、全身化学療法に分けられ、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対しては主に全身化学療法が行われる。全身化学療法に用いられる薬剤の中でも、セツキシマブなどの抗上皮成長因子受容体モノクローナル抗体薬（抗 EGFR 抗体薬）は KRAS 野生型大腸がん患者の約半数に対して効果を示すと報告されており、大腸がん治療におけるキードラッグとなっている。一方、抗 EGFR 抗体薬による治療効果が長期的に認められるのは KRAS 野生型大腸がん患者のうち 20% 未満であることも報告されており、後天的耐性の出現が臨床において深刻な問題となっている。セツキシマブに対する後天的耐性化には RAS-RAF-MEK-MAPK シグナル伝達経路等が関与していると報告されているが、後天的耐性化に対する有効な対策は未だ構築されていない。我々はこれまでに、網羅的なプロテオームアプローチによって、セツキシマブに対する後天的耐性獲得大腸がん細胞株において、dCK (Deoxycytidine kinase) が過剰発現していることを報告している。dCK はデオキシリボヌクレオシドやデオキシリボヌクレオシドアナログのリン酸化に関与しており、dCK の過剰発現はシタラビンやゲムシタピンなどのヌクレオシドアナログの臨床効果の指標となることが報告されている。しかし、後天的耐性獲得大腸がん細胞に対するヌクレオシドアナログの有効性を検証した報告はない。そこで本申請研究では、後天的耐性化大腸がんの新たな治療法構築を目的に、dCK 過剰発現の制御が大腸がん細胞のセツキシマブに対する後天的耐性化に与える効果、セツキシマブ耐性化大腸がん細胞株における dCK 過剰発現を利用した治療戦略の2点を検討することとした。

## 2. 研究成果

本研究においてまず我々は、siRNA を用いた後天的セツキシマブ耐性大腸がん細胞における dCK のノックダウンの条件検討を行った。ノックダウン後の細胞における dCK の発現状況については十分な検討を行う必要があり、現在は質量分析装置を用いた種々の条件によるノックダウン後の細胞における dCK の発現量の検討や、MTT アッセイを用いた後天的セツキシマブ耐性解除についての検討を行っている。加えて、shRNA を用いたノックアウトについても検討を行いながら、これらの検討が完了した後に、臨床応用を見据えた新たな治療戦略の検討を行っていく予定である。

本研究によって、後天的セツキシマブ耐性化大腸がん患者に対して新たな治療の選択肢を提案することが可能となり、後天的セツキシマブ耐性化大腸がん患者の生存期間延長への貢献が期待されるほか、dCK 阻害剤など新たなアプローチによる後天的セツキシマブ耐性化大腸がんに対する治療法開発の進展が期待される。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------