

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年5月29日現在

機関番号：15301
研究種目：奨励研究
研究期間：2019
課題番号：19H00408
研究課題名：ネラチニブ耐性乳がんモデル動物におけるダサチニブ併用療法の有用性の検討

研究代表者
武田 達明 (Takeda, Tatsuaki)
岡山大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：540,000 円

研究成果の概要：

ネラチニブは、現在海外で乳がんの治療に使用されている、新規の分子標的治療薬である。臨床において分子標的治療に対する耐性化が問題となっており、ネラチニブに対しても耐性の出現が予想される。そこで申請者は、ネラチニブ耐性乳がん細胞株を樹立し、耐性克服方法の検討を行ってきた。その結果、慢性骨髄性白血病の治療薬として使用されているダサチニブをネラチニブと併用した場合、抗腫瘍効果が著しく増大することを明らかにした。本研究では、ネラチニブ耐性乳がんモデルマウスを用いて、臨床に近づけた環境で抗腫瘍効果の評価を行い、ダサチニブとネラチニブの併用療法の有効性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者はこれまで、培養細胞株を用いた検討で、ネラチニブ耐性乳がん細胞株においてダサチニブとネラチニブを併用した場合に高い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきた。本研究ではより臨床に近づけ、ネラチニブ耐性乳がんモデルマウスを用いた評価により、ダサチニブとネラチニブの併用療法が耐性の克服に有効であることを明らかにした。したがって本研究は、乳がんの治療成績を向上させ、患者の生存期間の延長につながる、临床上非常に有意義な研究である。

研究分野：医療薬学関連

キーワード：薬剤耐性 乳がん ネラチニブ

1. 研究の目的

乳がんは、我が国の女性に最も多いがんであり、乳がんの約20%は、がん細胞の膜上にHER2と呼ばれる蛋白が過剰発現しているHER2陽性乳がんに分類される。HER2蛋白は細胞の増殖に深く関わっており、過剰発現することにより、細胞の増殖が異常に亢進する。近年、HER2蛋白などの特定の分子を狙い撃ちすることで効率よく作用するように創薬された分子標的治療薬が登場し、良好な治療成績を収めている。しかしながら、分子標的治療薬を用いた治療では、腫瘍の再増大や再発症例が多数報告されている。つまり、分子標的治療薬に抵抗性となったがん細胞の出現（耐性化）が临床上重大な問題であり、耐性を克服するための治療法の開発が強く望まれている。実際に、HER2陽性乳がんに対して使用されているトラスツズマブやラパチニブに対しても耐性化症例が複数報告されている。このような中、2017年に米国食品薬品局（FDA）において、HER2陽性乳がんに対して新規の抗HER2治療薬であるネラチニブが承認された。現在、肺がんや大腸がんなどに対しても臨床試験が進行中であり、その効果が期待されている。しかしながら、今後ネラチニブに対しても耐性の出現が予想される。そのため、ネラチニブ耐性化の原因を突き止め、耐性化の予防あるいは耐性を克服する治療戦略を確立するための研究が必須である。

これまでの研究で申請者は、ネラチニブ耐性乳がん細胞株を樹立し、耐性化メカニズムの解明を行ってきた。その結果、耐性細胞株ではがん原遺伝子である*YES1*が増幅していること、ならびに*YES1*蛋白の阻害作用を有する分子標的治療薬であるダサチニブをネラチニブと併用した場合、*in vitro*において抗腫瘍効果が著しく増大することを明らかにした。ダサチニブは

慢性骨髄性白血病の治療薬としてすでに臨床で使用されていることから、本研究結果は薬剤耐性乳がんの有効なレジメンとして応用可能であると考えられる。しかしながら、本結果の臨床還元に向けた障壁として、培養細胞系と異なり、実際の生体内ではがん細胞が三次元構造を形成し薬剤の作用に影響するといった点が挙げられる。そこで、申請者は、今後の臨床応用へ向けて、実験動物を用いた生体内における分子標的薬の有効性を検討することで、臨床に近づけた環境で抗腫瘍効果を評価できると考えた。

2. 研究成果

ネラチニブ耐性乳がん細胞懸濁液 (10^7 個/200 μ L) をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍の体積が 150 mm^3 に到達後、マウスをコントロール群、ネラチニブ (10 mg/kg) 投与群、ダサチニブ (15 mg/kg) 投与群、両薬剤併用投与群の 4 群 (各群 5 匹) に分け、各薬剤を週 5 回経口投与した。腫瘍の長径および短径を週 3 回測定し、腫瘍体積を算出した。なお、腫瘍体積は次の式により算出した (長径 \times 短径 \times 短径 $\times 1/2$)。

その結果、コントロール群と比較して、ネラチニブ投与群およびダサチニブ投与群においては有意な腫瘍の増大抑制効果が認められなかったが、両薬剤併用投与群においては有意な腫瘍の増大抑制効果が認められた (図 1)。また、治療中のマウスの体重減少は認められなかった (図 2)。以上のことから、*in vivo* において、ネラチニブ耐性乳がん細胞に対するダサチニブとネラチニブの併用療法が有効であることが明らかとなった。

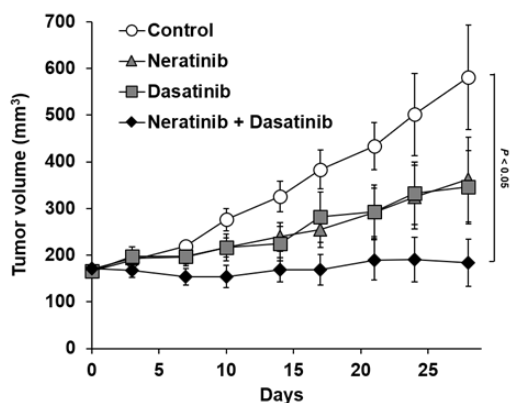


図 1 Growth of neratinib-resistant cell in BALB/c nude mice

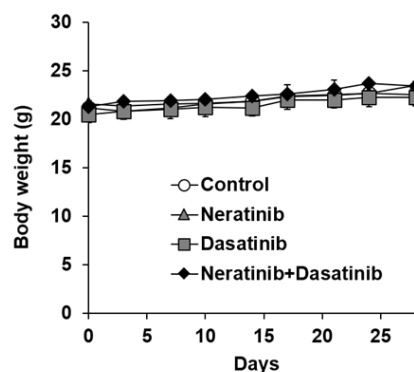


図 2 Body weight of the mice

3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Tatsuaki Takeda, Hiromasa Yamamoto, Ken Suzawa, Shuta Tomida, Shunsaku Miyauchi, Kota Araki, Kentaro Nakata, Akihiro Miura, Kei Namba, Kazuhiko Shien, Junichi Soh, Tadahiko Shien, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo and Shinichi Toyooka, YES1 activation induces acquired resistance to neratinib in HER2-amplified breast and lung cancers, *Cancer Science*, 査読有、111 巻、2020、849-856
DOI:10.1111

〔学会発表〕 (計 1 件)

Tatsuaki Takeda, Hiromasa Yamamoto, Ken Suzawa, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo, and Shinichi Toyooka, The importance of YES1 in neratinib-resistant breast cancer, 第 78 回日本癌学会学術総会、2019 年 9 月 28 日、国立京都国際会館

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

4. 研究組織

研究協力者
研究協力者氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。