

令和 4 年 4 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：奨励研究

研究期間：2021～2021

課題番号：21H04182

研究課題名 抗HER2薬耐性細胞株に対するトラスツズマブ デルクステカンの有効性の検討

研究代表者

武田 達明 (Takeda, Tatsuaki)

岡山大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000 円

研究成果の概要：トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) は乳がん、胃がんの使用される薬剤である。本研究では、細胞の遺伝的な特徴の観点から、T-DXdの有効性を評価した。その結果、YES1の遺伝子増幅、HER2の遺伝子消失、METの遺伝子増幅といった特徴を有する細胞では、T-DXdの効果が減弱することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) の効果を減弱し得る細胞の特徴を明らかにした。今後さらに、T-DXdの有効な細胞や無効な細胞の特徴が明らかになれば、T-DXdを用いた治療の是非の判断、抗HER2薬耐性のがんに対する治療戦略の確立に有用であり、がん細胞の特徴に応じた治療（個別化医療）のさらなる発展につながると考えられる。

研究分野：医療薬学

キーワード：薬剤耐性 分子標的治療薬 トラスツズマブ デルクステカン

1. 研究の目的

HER2は乳がん、胃がん、肺がんなどにおいて、がん細胞の表面に過剰発現していることが知られている受容体蛋白である。近年、HER2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。そのような中、2020年に本邦において、HER2を標的とした新規の薬剤であるトラスツズマブ デルクステカン（以下、T-DXd）が承認された。T-DXdは、抗HER2抗体に薬物が結合した抗体薬物複合体であり、既存の抗HER2薬治療後に増悪したHER2陽性乳がんへ使用されている。さらに、胃がんや肺がんに対しても治験が進行中であり、幅広いがん種への適用も期待されている。

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）が臨床上問題となっており、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。我々の研究グループでは、HER2陽性の細胞株を用いて、抗HER2薬に対する耐性株を樹立し、耐性機序の解析を行ってきた。その結果、*MET*や*YES1*の遺伝子増幅、*HER2*の遺伝子消失が耐性化の原因であることを明らかにした。このように、抗HER2薬耐性には多様な機序が存在していると考えられる。

T-DXdは既存の抗HER2薬治療後に増悪した場合、つまり耐性化した場合においても効果が期待されているが、効果の予測因子については明らかとなっていない。そこで本研究は、我々が樹立した様々な耐性機序を持つ抗HER2薬の耐性株を用いて、T-DXdの効果を検討することで、T-DXdが有効である耐性機序や無効である耐性機序を明らかにすることを目的とする。その結果、T-DXd治療の是非の判断、抗HER2薬耐性のがんに対する治療戦略の確立に有用であり、さらにはがん細胞の特徴に応じた治療（個別化医療）につながると考えた。

2. 研究成果

抗HER2薬感受性の3種類の細胞株（BT-474、NCI-H2170、NCI-N87）、およびこれらの細胞もとに樹立した薬剤耐性株4種類を用いた。耐性化に用いた薬剤はいずれもHER2を標的とする分子標的治療薬である。細胞毒性試験として用いられているMTS試験により、各細胞におけるT-DXdの抗腫瘍効果を評価した。各細胞株の由来がん種、耐性薬剤、耐性機序、およびT-DXdの細胞増殖率に対する50%阻害濃度（IC₅₀）を図1に示す。

がん種	細胞株	耐性薬剤	耐性機序	T-DXd IC ₅₀ Mean ± S.E. (μg/mL)
乳がん	BT-474	-	-	>10000
	BT-474-R	トラスツズマブ	<i>YES1</i> 増幅	>10000
肺がん	NCI-H2170	-	-	403.13 ± 122.99
	NCI-H2170-ARS	アファチニブ	<i>HER2</i> 消失	>10000
	NCI-H2170-NRH	ネラチニブ	<i>YES1</i> 増幅	>10000
胃がん	NCI-N87	-	-	11.27 ± 9.09
	NCI-N87-AR	アファチニブ	<i>MET</i> 増幅	1116.61 ± 119.34

図1. 各細胞株の耐性機序とT-DXdのIC₅₀

乳がん細胞株BT-474におけるT-DXdのIC₅₀は>10000 μg/mLであった。トラスツズマブ耐性株であり*YES1*の遺伝子増幅の耐性機序がみられるBT-474-Rにおいても、T-DXdのIC₅₀は>10000 μg/mLであり、BT-474とBT-474-RはともにT-DXdに低感受性であった。

肺がん細胞株NCI-H2170におけるT-DXdのIC₅₀は403.13 μg/mLであった。一方、アファチニブ耐性株であり*HER2*の遺伝子消失がみられるNCI-H2170-ARS、およびネラチニブ耐性株であり*YES1*の遺伝子増幅がみられるNCI-H2170-ARSにおいては、T-DXdのIC₅₀が>10000 μg/mLとなっており、薬剤耐性に伴いT-DXdの感受性が低下していた。

胃がん細胞株NCI-N87におけるT-DXdのIC₅₀は11.27 μg/mLであった。一方、アファチニブ耐性株であり*MET*の遺伝子増幅がみられるNCI-N87-ARにおいては、T-DXdのIC₅₀が1116.61 μg/mLとなっており、薬剤耐性に伴いT-DXdの感受性が低下していた。

以上の結果より、今回用いた抗HER2薬の耐性株においてはT-DXdの感受性が低く、T-DXdの有効性は示されなかった。したがって、*YES1*の遺伝子増幅、*HER2*の遺伝子消失、*MET*の遺伝子増幅といった機序により耐性化したがん細胞に対しては、T-DXdの治療効果が減弱する可能性が示唆された。

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
----	--------