

研究成果報告

研究課題 新規分子標的治療薬 PARP 阻害剤の耐性機構解明とその克服法に関する研究

研究期間 2014年7月1日～2019年3月31日

1)研究目的

本研究は、トリプルネガティブヒト乳癌細胞において、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬であるオラパリブに対する耐性メカニズムを明確にするとともに、オラパリブ耐性を克服し得る薬物の探索を目的としている。

2)実施内容

トリプルネガティブヒト乳癌由来細胞株である MDA-MB-468 細胞を PARP 阻害薬であるオラパリブを含有する培養液にて継代培養することにより、オラパリブ耐性細胞を樹立した。細胞増殖能、及びオラパリブあるいは他の抗癌薬に対する 50% 細胞増殖阻害濃度を評価の指標として、樹立したオラパリブ耐性細胞の特性を確認した。オラパリブ耐性細胞における耐性メカニズムは、他の抗癌薬に対する耐性への関与がこれまでに報告されている因子について検討するとともに、DNA マイクロアレイ解析を用いて遺伝子発現変動を網羅的に観察した。さらに、オラパリブ耐性を克服する薬物の探索は、樹立したオラパリブ耐性細胞に対する細胞増殖阻害作用を指標として既存の医薬品を用いて検討した。

3)研究成果

MDA-MB-468 細胞から樹立したオラパリブ耐性細胞は、オラパリブ耐性のみならず多剤耐性を獲得しているとともに、薬物排出トランスポーターの過剰発現以外の耐性メカニズムを有していることが確認された。また、オラパリブ耐性化に伴い PARP 発現の低下が観察されるとともに、PARP 活性を維持するための機構として相同組み換え修復、及び非相同末端結合の寄与が一部増大している可能性が示された。さらに、遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、遺伝子発現が顕著に増減する因子が存在することを確認できた。一方、PARP 阻害薬に対する感受性を顕著に改善する薬物の存在に加えて、その作用機序の一端となる知見を見出した。これらの研究成果は、PARP 阻害薬を用いたトリプルネガティブ乳癌に対する治療の有効性及び安全性を向上させるための有益な基礎的知見になるものと考えられる。

なお、本研究から得られた成果は、日本薬学会年会等において報告を行うとともに、学術誌への投稿を準備中である。

4)研究組織

<本学>

研究代表者 西口 工司（京都薬科大学・薬学部・教授）

<共同研究先>

研究代表者 高良 恒史（姫路独協大学・薬学部・教授）

成果発表

1)原著論文 該当なし

2)産業財産権 該当なし

3)招待講演 該当なし

4)学会発表

1. 峯垣哲也、荒木 悠、稲垣恵未、林 絵里、山本彩佳、松本彩夏、森山由美、和田明莉、伊藤 恵、吉本咲貴、棚橋真実、宮本恵輔、中山優子、辻本雅之、高良恒史、西口工司：Poly (ADP-ribose) polymerase 阻害剤耐性乳がん細胞株の樹立とその耐性メカニズムの解明。 日本薬学会第 136 年会、横浜、2016. 3.
2. 林 絵里、峯垣哲也、荒木 悠、稲垣恵未、棚橋真実、宮本恵輔、山本彩佳、松本彩夏、森山由美、和田明莉、高良恒史、辻本雅之、西口工司：Poly (ADP-ribose) polymerase 阻害剤オラパリブ耐性細胞株の樹立とその耐性メカニズムの解明。 医療薬学フォーラム 2016 第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム、滋賀、2016. 6.
3. 宗野鷹仁、峯垣哲也、坂井朋代、棚橋真実、宮本恵輔、荒木 悠、稲垣恵未、林 絵里、山本彩佳、北野美鈴、齊藤愛子、中山優子、辻本雅之、高良恒史、西口工司：DNA 損傷修復能に着目した PARP 阻害剤耐性機序に関する検討。 日本薬学会第 138 年会、金沢、2018. 3.
4. 北野美鈴、峯垣哲也、齊藤愛子、坂井朋代、宗野鷹仁、宮本恵輔、木崎 優、新田郁穂、的場麻知子、辻本雅之、高良恒史、西口工司：オラパリブ耐性ヒト乳癌細胞株の耐性機序の解明とその克服法の探索。 日本薬学会第 139 年会、千葉、2019. 3.
5. 西井優太、辻本雅之、浅尾明伽、吉井千裕、阿部祥子、橋本実季、熊谷春佳、関 美晴、峯垣哲也、西口工司：PAPR 阻害剤オラパリブの CYP3A4 活性増強効果と核内受容体への影響。 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会、神戸、2019. 10.
6. 木崎 優、峯垣哲也、新田郁穂、的場麻知子、阿部結衣、中野裕介、辻本雅之、高良恒史、西口工司：PARP 阻害剤に対する耐性の獲得がヒト乳癌細胞株の遊走能に及ぼす影響。 日本薬学会第 140 年会、京都、2020. 3.