

28L-am02

Sunitinib が薬剤排出トランスポーターの活性に及ぼす影響

○河原 はる香¹, 野口 耕司¹, 片山 和浩¹, 三橋 純子^{1,2}, 杉本 芳一^{1,2} (慶応大
院薬,²癌研癌化療セ)

【目的】 Sunitinib は VEGF-R、PDGF-R、c-kit などの受容体キナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬であり、腎細胞がんなどの治療に用いられている。本研究では、sunitinib が薬剤排出トランスポーターである P-糖タンパク質と BCRP の活性に及ぼす影響について検討した。

【方法】 使用した細胞は、(1) ヒト白血病細胞 K562 およびこれに *BCRP* 遺伝子、*MDR1* 遺伝子を導入した K562/BCRP、K562/MDR、(2) マウス繊維芽細胞 PA317 およびこれに野生型、SNP 型あるいは変異型 *BCRP* 遺伝子を導入した PA/BCRPWT、PA/Q141K、PA/F431L、PA/R482S、PA/R482G、PA/H630E である。これらの細胞の抗がん剤感受性に対する sunitinib の効果を、細胞増殖阻害試験により調べた。また、細胞の mitoxantrone 取り込みに対する sunitinib の効果を、FACS により調べた。

【結果および考察】 Sunitinib は、K562/BCRP の mitoxantrone 取り込み量を増大させ、mitoxantrone 耐性を低下させた。これにより、sunitinib は BCRP による薬剤排出を阻害すると考えられた。次に、BCRP の種々の変異体を導入した細胞の SN-38 耐性に対する sunitinib の効果を調べたところ、100nM の sunitinib 添加により、PA/BCRPWT、PA/Q141K、PA/R482S、PA/R482G、PA/H630E の SN-38 耐性は 3 分の 1 から 6 分の 1 に低下したが、PA/F431L の SN-38 に対する耐性度は変化しなかった。これにより、SNP 型 BCRP である BCRP(F431L) は sunitinib によって阻害されないことが示された。