

# 29L-am06S

MAPK-STAT3 シグナル変動解析によるマルチキナーゼ阻害薬治療アルゴリズムの確立

○水本 篤志<sup>1,2</sup>, 山本 和宏<sup>1</sup>, 宇田 篤史<sup>1</sup>, 中山 優子<sup>3</sup>, 高良 恒史<sup>3</sup>, 中川 勉<sup>1,2</sup>, 平野 剛<sup>1,2</sup>, 平井 みどり<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>神戸大病院薬, <sup>2</sup>神戸大院医・薬物動態学, <sup>3</sup>姫路獨協大薬・医療薬剤学)

【目的】近年、腎細胞癌化学療法において注目を集めているのが、各種分子標的治療薬を逐次的に投与するシーケンシャル治療である。この治療法は現在、様々な臨床試験が実施されているが、その多くは投与順序による治療効果の違いを盲目的に検証したものであり、有効な投与順序を規定する生物学的根拠は十分に検証されていない。本研究では生物学的根拠に基づいた分子標的治療薬の治療アルゴリズムの確立を目的として、にソラフェニブ (SR)、スニチニブ (SN) の逐次的曝露による増殖抑制作用の変化と薬剤曝露による細胞内シグナル分子変動を解析した。

【方法】ヒト腎癌細胞由来株 Caki-1 における SR、SN 逐次的曝露後の細胞生存率を WST-8 法により評価した。その結果を用いて Combination Index (CI) を算出し、 $CI < 1$  を相乗的、 $CI > 1$  を拮抗的とした。また、各種薬剤曝露下におけるシグナル因子の変動解析を Western Blot 法にて検討した。

【結果および考察】Caki-1 細胞における SR→SN の CI (Fa=0.5) は 1.15 と拮抗的であったが、SN→SR の CI は 0.79 と相乗的効果を示した。また SN 曝露下において Erk のリン酸化レベルの一過性の亢進と、24 時間後における STAT3 リン酸化レベルの亢進及びアポトーシス抑制因子である survivin の発現増大が認められた。さらに、SR 曝露により p38、JNK リン酸化レベルの亢進及び STAT3 の活性抑制が確認できた。以上の結果より、本研究で示唆した曝露順序による増殖抑制作用の変化は、SN による代償的な Erk の活性に伴う STAT3 の活性化を SR の p38、JNK の活性化を介した STAT3 阻害作用により逐次的に抑制したことによるものと考えられる。