

29L-am01S

抗炎症薬スルファサラジン併用によるアルテミシニン誘導体のトリプルネガティブ乳がん治療効果増強

○辻野 由香梨¹, 中瀬 朋夏¹, 稲垣 恵理¹, 高橋 幸一¹ (¹武庫川女大薬)

【背景・目的】エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及び HER2 を発現していないトリプルネガティブ乳がん(TNBC)は、若年者に多く、乳がん全体の 10~20%を占める。現在、TNBC に対する有効なホルモン療法や分子標的治療はなく、予後が悪いことから、新たな治療法の開発が切望されている。当研究室では、TNBC 細胞は、シスチントランスポーター(xCT)に依存した酸化機構が発達し、抗がん剤抵抗性を示すことを明らかにしてきた。本研究では、xCT を特異的に制御することで、TNBC 細胞内の酸化ストレス耐性な環境を破壊し、抗がん剤の活性を操る新規乳がん治療法の開発を目的とした。【方法】抗がん剤には、構造中の Endoperoxide bridge とがん細胞に豊富に含まれる鉄イオンとの反応によりフリーラジカルを生じて細胞毒性を示すことが報告されているアルテミシニン誘導体(Dihydroartemisinin;DHA)を用いた。ヒト TNBC 細胞 MDA-MB-231 に、DHA と xCT 特異的阻害剤として抗炎症薬 Sulfasalazine(SASP)を処置し、抗がん効果を評価した。【結果・考察】MDA-MB-231 に DHA を処置した結果、細胞増殖抑制とアポトーシス誘導を示すものの、細胞毒性の発揮には正常細胞を脅かす程の数十 μ M 以上の高濃度を必要とした。その理由の一端に、MDA-MB-231 の xCT に依存した酸化ストレス抵抗性が考えられるので、DHA の活性を上げるために、SASP の DHA に対する併用効果を検討した。その結果、DHA あるいは SASP 単独よりも併用することによって酸化ストレス抵抗性を減弱し、顕著に細胞増殖能と遊走能を抑制した。さらに、*in vivo*での腫瘍形成能と相関性が高い足場非依存性増殖能も、DHA と SASP の同時処置により、単独処置と比べて有意に抑制された。以上より、SASP 併用は DHA の抗がん効果を増強でき、TNBC 細胞に対して、細胞内環境を制御できる薬剤を併用した化学療法は有用である可能性を明らかにした。