

27H-pm01

トラスツズマブに耐性化した HER2 陽性乳癌に対する NF- κ B 阻害薬の有効性
○神崎 浩孝¹, Ramachandran MURALI², Xiaojiang CUI^{3,4}, 武田 達明⁵, 北村 佳久^{1,5},
千堂 年昭^{1,5} (¹岡山大病院薬, ²シダース・サイナイ メディカルセンター, ³シダース・
サイナイ メディカルセンター, ⁴シダース・サイナイ メディカルセンター, ⁵岡山大院
医歯薬 臨床薬剤学)

【背景・目的】乳癌に対する抗癌剤治療の選択において、エストロゲン受容体(ER),
プロゲステロン受容体(PR), 上皮成長因子受容体 2 (HER2)の発現を基にした乳癌
の分類は重要であり、HER2 陽性に分類される 20-25%の症例に対してはトラスツ
ズマブ (ハーセプチン[®]) が第一選択薬として用いられている。トラスツズマブは
HER2 陽性乳癌に対し著効を示すものの、主に再発症例においてトラスツズマブ感
受性の低下 (獲得耐性) が問題となっている。耐性を克服する効果的な治療法の
確立が急務である。今回、我々はトラスツズマブ耐性化の克服を目的として、ト
ラスツズマブ耐性乳癌細胞株を樹立し、トラスツズマブ耐性化メカニズムの解明
と治療法の確立を目指した解析を行った。【方法】HER2 陽性ヒト乳癌細胞株 BT-474
にトラスツズマブを長期間曝露することにより、耐性株(BT-474-R)を樹立した。
BT-474 と BT-474-R の NF- κ B 関連遺伝子の発現プロファイルを Realtime PCR と
Western blot を用いて行った。また NF- κ B 阻害剤 BAY11-7082 投与前後で Cell
viability, HER2 signal の変化を検討した。また NF- κ B 阻害剤とトラスツズマブの併
用についても検討を行った。【結果・考察】トラスツズマブ耐性株 (BT-474-R) で
は、NF- κ B の発現量の変化は認められなかったものの、p65 が核に局在しており、
NF- κ B の活性化が認められた。また NF- κ B 阻害薬に対する感受性も耐性株で著し
く上昇し、トラスツズマブとの併用でトラスツズマブに対する感受性が回復した。
HER2 下流のシグナル解析の結果も Cell viability assay の結果を支持するものであ
った。このことから、NF- κ B 阻害剤が乳癌におけるトラスツズマブ耐性化を克服
するための新たな治療戦略となる可能性が示唆された。