

# 27H-pm02S

がん分子標的治療薬 vemurafenib と gefitinib によるストレス応答 eIF2 $\alpha$ -ATF4 経路の活性化とその機序

○永澤 生久子<sup>1,2</sup>, 小山 清隆<sup>2</sup>, 富田 章弘<sup>1</sup> (<sup>1</sup>がん研 がん化療セ, <sup>2</sup>明治薬大)

[背景・目的] 腫瘍組織の中で、がん細胞は常に低酸素、低栄養といった細胞増殖に不利な環境にさらされている。しかし、がん細胞はこの腫瘍内の微小環境ストレスに対し適応応答を働かせることで、劣悪な環境下での増殖を可能にする能力を備えている。近年、がん化学療法とがん細胞のストレス応答の関係に注目が集まり、悪性黒色腫の治療に用いられている BRAF<sup>V600E</sup> 阻害剤の vemurafenib (Zelboral<sup>®</sup>) がメラノーマ細胞のストレス応答シグナルを活性化させることが報告されている。我々は、がん分子標的治療薬が引き起こすストレス応答シグナルの分子機序と、ストレス応答が薬理効果に与える影響について検証した。

[方法] メラノーマ細胞株パネルと大腸癌細胞株を用いて、vemurafenib と EGFR 阻害剤 gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) の細胞増殖阻害作用を評価し、各細胞にそれぞれの薬剤を暴露した時のストレス応答シグナル分子の変化をウェスタンブロットによって解析した。

[結果・考察] Vemurafenib と gefitinib は報告されているメラノーマ細胞株に加え、大腸癌細胞株においても Integral Stress Response と呼ばれる「eIF2 $\alpha$  - ATF4 経路」を強く活性化することを確認した。現在、この経路の上流因子に対する siRNA によるノックダウンや、阻害剤等を用いて、これらの薬剤が eIF2 $\alpha$  - ATF4 経路を活性化する機序を解析中である。さらに、薬剤に誘導されるストレス応答が抗がん作用に与える影響を検討するため、eIF2 $\alpha$  - ATF4 応答経路を抑制した時の薬剤の細胞増殖阻害作用を評価している。