

GS05-1 乳癌におけるトラスツズマブ耐性化の要因解析とその克服に向けた新規アプローチ

○武田 達明¹, 神崎 浩孝², 宗 淳一³, 山本 寛齊³, 北村 佳久^{1,2}, 豊岡 伸一^{3,4}, 三好 新一郎³, 千堂 年昭²

¹岡山大院医歯薬, ²岡山大病院薬, ³岡山大病院呼吸器・乳腺内分泌外科, ⁴岡山大院医歯薬臨床遺伝子医療学

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型 (HER2) は主に上皮細胞に発現し、細胞の増殖や生存に関与している 1 回膜貫通型受容体タンパクである。乳癌患者の 15-25% で異常な高発現が認められており、癌の強力なドライバー遺伝子として知られている。トラスツズマブは HER2 を標的とした分子標的抗体薬であり、HER2 陽性乳癌に対して第一選択薬として著効を示す。しかしながら、治療継続に伴って奏効性が低くなる (獲得耐性) 例も報告されており、トラスツズマブに対する獲得耐性によって予後が著しく不良なることから、耐性を克服する効果的な薬物治療法の確立が急務である。我々はトラスツズマブ耐性乳癌細胞株を樹立し、乳癌におけるトラスツズマブ耐性化メカニズムの解明と、耐性を克服し得る治療法の検討を行ってきた。その結果、トラスツズマブ耐性乳癌細胞株においては、癌原遺伝子 Src ファミリーチロシンキナーゼの一つである Yes1 の遺伝子増幅、過剰発現および活性化が認められた。この Yes1 をノックダウンすることにより、トラスツズマブに対して再び感受性を取り戻した。さらに、Yes1 を含む Src ファミリーの阻害剤であるダサチニブとトラスツズマブの併用によって、トラスツズマブ耐性乳癌細胞株において高い抗腫瘍効果を示した。本研究により、Yes1 がトラスツズマブ耐性を克服するための重要な治療標的であること、ダサチニブの併用がトラスツズマブ耐性を克服する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。