

27P-am06S

ダサチニブ抵抗性に着目した、Triple Negative Breast Cancer の分子病態解明に向けた検討

○芳賀 優弥¹, 東阪 和馬^{1,2}, 楊 立立¹, 関根 直輝¹, 林 穎¹, 長野 一也¹, 堤 康史^{1,3} (¹阪大院薬, ²阪大院医, ³阪大 MEI セ)

【背景・目的】乳がんのサブタイプのひとつである Triple Negative Breast Cancer (TNBC) 症例は、抗がん剤が主な治療法となっているものの、概して予後が悪いことが知られている。この点、副作用の少ない分子標的医薬の適応拡大がこれまでに試みられてきたものの、TNBC 症例内での遺伝子プロファイルの違いが報告されるなど、複雑な分子病態を示す TNBC において、高い奏効率は得られていない。従って、TNBC の薬物の治療反応性に基づく細分類化が、複雑な分子病態の理解を通じた、TNBC に対する新規治療法の開発に貢献し得るものと考えられる。本観点から、我々は、TNBC の分子病態解明の一環として、TNBC において適応に至らなかった分子標的医薬であるダサチニブの有用性評価を進めてきた。本検討では、昨年の本会において報告した、TNBC 細胞株間におけるダサチニブの治療反応性の違いについて、標的分子である Src をはじめとした、増殖関連分子の活性変動に着目することで、機序解明に向けた基礎情報の収集を試みた。

【方法・結果・考察】TNBC 細胞株間において、ダサチニブが異なる細胞障害性を示した機序を明らかにするため、感受性株と抵抗性株における Src の発現・活性を評価した。その結果、抵抗性株において、Src の発現が認められた細胞株と認められなかった細胞株が存在すると共に、Src の活性がダサチニブ添加により低下することを明らかとした。即ち、TNBC の中で、ダサチニブ添加による Src 阻害時においても、ダサチニブに抵抗性を示す細胞株が存在することが示唆された。さらに、ダサチニブ作用により、Src の下流分子である Akt の活性におよぼす影響を評価したところ、ダサチニブ感受性株において、Akt の活性減少が認められ、抵抗性株においては活性に変化は認められなかった。このことより、ダサチニブによる Akt の活性低下が細胞増殖抑制に関与していることが示唆された。そこで現在、各種阻害剤を用いることで、ダサチニブ添加による Akt の活性変動とダサチニブに対する治療反応性との連関について解析を進めている。