

CDK4/6 阻害剤耐性乳癌へ治療戦略の解明

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

工藤 麗

背景・目的

派遣先の研究室ではCDK4/6阻害剤の作用および耐性機序に関して研究を進めており、FAT1の発現が低下するとHippoパスウェイを介してCDK6の発現が上昇し、CDK4/6阻害剤への耐性を獲得しており、本研究では、CDK4/6阻害剤による耐性機序の更なる解明と、その耐性克服への治療法の探索を目的とする。CDK4/6阻害剤はG1期からS期への細胞周期の進行を阻害し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。さらに、細胞老化を引き起こし抗腫瘍効果を発揮している可能性も指摘されている。細胞老化は不可逆的な現象であり、その効果は短期的な細胞周期の停止より大きい。「CDK4/6阻害剤により細胞老化を惹起できるかどうか耐性に寄与している」という仮説のもとCDK4/6阻害剤と細胞老化の関連について研究を進めた。

研究経過

(1) 細胞老化現象の同定

細胞老化はこれまで、SA- β galactosidase活性の上昇に加えSASP(senescence associated secretory protein)の分泌、SAHF(senescence associated heterochromatin foci)の存在で確認されていたが、乳癌細胞で上昇するこれらの指標についてまとまった報告はなかった。初めの仕事として乳癌細胞で動く細胞老化マーカーを同定し、それぞれの遺伝子、蛋白を同定した。また、colony formation assayを用いて不可逆的な細胞周期の停止を確認した。

(2) 細胞老化に関与する遺伝子の同定

次に前向き臨床試験の結果からCDK4/6阻害剤耐性に関与するいくつかの遺伝子を探索し、それぞれの過剰発現・ノックアウト細胞を作製した。(1)で同定された手法を用いてそれぞれの遺伝子変異が細胞老化と関与するかを検討し、2つの遺伝子(X/Y)を同定した。

(3) in vivoモデルにおける検討

同定された細胞老化関連遺伝子X/YがPDXモデルやxenograft modelでも同じように効果を発揮しているかを現在検討中である。

(4) 細胞老化を惹起する治療の探索

遺伝子X/Yの変異株において、CDK4/6阻害剤と併用することで薬剤耐性を克服できる薬剤を現在探索中である。

今後の展望

引き続き上記の内容でChandarlapaty Labで臨床応用が可能な併用薬の探索と、効果予測ツールの開発予定で、論文化に向け更に研究を進めていく。