

論文内容の要旨

**Inhibitors of ABCB1 and ABCG2 Overcame Resistance to Topoisomerase Inhibitors in
Small Cell Lung Cancer**

小細胞肺癌における ABC トランスポーター阻害薬による
トポイソメラーゼ阻害薬の耐性克服

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

大学院生 大森 美和子

Thoracic Cancer 2022 掲載予定

【背景】

小細胞肺癌は予後不良な疾患であり、塩酸イリノテカンなどのトポイソメラーゼ阻害薬を用いた化学療法は著効するが、耐性化が生じる。トポイソメラーゼ阻害薬の耐性化メカニズムは現在までに明らかにされておらず、新規治療戦略の構築が望まれている。

【目的】

小細胞肺癌におけるトポイソメラーゼ阻害薬の耐性機序を明らかにし、耐性克服に向けた新規治療戦略を目的とする。

【方法】

小細胞肺癌細胞株に対して MTS assay 法を用いてエトポシドまたは塩酸イリノテカン活性代謝物である SN-38 に対する薬剤感受性を評価し、10 感受性細胞株と 2 自然耐性細胞株を同定した。さらに、感受性株の SBC-3 と SBC-5 を用いてエトポシドまたは SN-38 の持続曝露により、2 種類ずつの獲得耐性株を樹立した。感受性、獲得耐性細胞を用いて RNA シーケンスを施行し、同定した耐性因子に関する機能解析を施行した。

【結果】

小細胞肺癌株の感受性試験により、感受性株と耐性株 (H69AR と MS-1) に分類した。蛋白発現解析では、トポイソメラーゼ 1 および 2 の発現は感受性株と耐性株による傾向は認められなかった。感受性細胞の SBC-3 と SBC-5 と樹立した耐性細胞を用いて RNA シーケンスを施行し、耐性細胞と感受性細胞の発現量に差がある RNA を抽出した。エトポシド耐性株では ABCB1 が、SN-38 耐性株では ABCG2 が有意に上昇していた。

それぞれの耐性株にて ABCB1 と ABCG2 の siRNA を用いて蛋白発現を抑制したところ、トポイソメラーゼ阻害薬の感受性の回復の傾向が認められた。siRNA 導入後にトポイソメラーゼ阻害薬を曝露したところアポトーシス活性の誘導が確認された。

次に ABCB1 と ABCG2 を阻害する ABC トランスポーター阻害薬である elacridar あるいは tariquidar とトポイソメラーゼ阻害薬の併用にて、耐性細胞に対するトポイソメラーゼ阻害薬に対する感受性が回復する傾向にあった。ABCB1 特異的発光気質 rhodamine123, ABCG2 特異的発光気質 mitoxantrone を用いて ABC トランスポーターの排出能を確認したところ、elacridar と tariquidar によって耐性細胞の細胞内の発光基質の取り込みが上昇していることを確認した。さらに、耐性細胞に elacridar を曝露したところ、トポイソメラーゼ阻害薬との併用によりアポトーシス活性の誘導と細胞周期の G2-M 停止に関連する蛋白の上昇が認められた。フローサイトメトリーにおいてもアポトーシス活性の誘導の促進が認められ、G2/M 期の割合が高くなる傾向にあった。

耐性細胞を皮下に移植したマウスにおいても、elacridar とトポイソメラーゼ阻害薬の併用により腫瘍縮小効果が認められた。

【考察】

小細胞肺癌の耐性細胞株において ABCB1 と ABCG2 の発現が亢進し、トポイソメラーゼ阻害薬に対する耐性に関与していることが考えられた。ABCB1/ABCG2 阻害薬は、トポイソメラーゼ阻害薬排出を抑え、トポイソメラーゼ阻害薬によるアポトーシス活性誘導や G2-M 停止を促進させた。ABC トランスポーター阻害薬は小細胞肺癌におけるトポイソメラーゼ阻害薬の耐性克服に有効であり、有効な治療の乏しい再発小細胞肺癌の新たな治療戦略になり得ると考えられる。

【結論】

小細胞肺癌のトポイソメラーゼ阻害薬耐性には ABC トランスポーターが関与し、ABC トランスポーター阻害薬は薬剤耐性克服に向けての新規治療戦略になり得る可能性がある。