

平成20年2月

澄川 崇 学位論文審査要旨

主 査 池 口 正 英
副主査 西 村 元 延
同 清 水 英 治

主論文

Dexamethasone interferes with trastuzumab-induced cell growth inhibition through restoration of AKT activity in BT-474 breast cancer cells

(BT-474乳癌細胞においてデキサメサゾン[®]はAKTの活性回復を介してトラスツズマブによる細胞増殖抑制効果を阻害する)

(著者：澄川崇、重岡靖、井岸正、陶山久司、山崎章、橋本潔、松本慎吾、武田賢一、上田康仁、清水英治)

平成20年 International Journal of Oncology 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Dexamethasone interferes with trastuzumab-induced cell growth inhibition through restoration of AKT activity in BT-474 breast cancer cells

(BT-474乳癌細胞においてデキサメサゾンがAKTの活性回復を介してトラスツズマブによる細胞増殖抑制効果を阻害する)

HER2陽性の転移性乳癌治療において単剤、または他の抗癌剤との併用でトラスツズマブの有用性は確立されている。トラスツズマブと併用される抗癌剤としてパクリタキセル (PTX) は主要な薬剤の一つである。実際の臨床では、PTXの過敏反応を予防するためにデキサメサゾン (DEX) が前投薬として使用されている。従ってPTX、トラスツズマブ、DEXは同時併用される事の多い薬剤である。本研究ではトラスツズマブとPTX、DEXの相互作用について検討した。

方 法

HER2陽性の乳癌細胞株BT-474細胞を用いてトラスツズマブ、PTX、DEXによる細胞増殖抑制効果をMTT法で検討した。細胞周期に対する影響はflow cytometryを用いて検討した。トラスツズマブ、DEXによるAKT、ERK、retinoblastoma protein (pRB)のリン酸化状態をWestern blotting法を用いて検討した。

結 果 と 考 察

トラスツズマブとPTX、DEXの細胞増殖抑制効果について検討したところ、トラスツズマブとPTXの併用は相加効果を示した。PTXとDEXの併用ではDEXはPTXの細胞増殖抑制効果にほとんど影響を与えなかったのに対し、トラスツズマブとDEXの併用ではDEXは濃度依存的にトラスツズマブの細胞増殖抑制効果を阻害した。

トラスツズマブとDEXの相互作用について細胞周期に及ぼす影響を検討した。BT-474細胞をトラスツズマブ10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で72時間処理すると、G1期の細胞が増加し、S期の細胞が減少した。一方、DEX 2 μM の72時間処理では細胞周期には影響を及ぼさなかった。しかし、2剤を72時間併用したところ、トラスツズマブによって減少したS期の細胞が増加していたため、DEXはトラスツズマブによるG1 arrestを解除すると考えられた。

DEXによるG1 arrestの解除のメカニズムを解明するためにWestern blotting法を用いて

pRBのリン酸化状態を検討した。トラスツズマブ単剤処理によりpRBは脱リン酸化されたが、DEXと併用するとリン酸化は増強された。以上より、DEXはトラスツズマブによって脱リン酸化されたpRBを再びリン酸化することでG1 arrestを解除し、その結果トラスツズマブの細胞増殖抑制効果を阻害すると考えられた。

トラスツズマブとDEXのAKTおよびERKの活性化状態に対する影響を検討した。トラスツズマブ10 µg/mlの処理では12時間以降にAKTの脱リン酸化が認められ、濃度依存性も確認された。一方、ERKのリン酸化に関しては、トラスツズマブ10 µg/ml、72時間の処理で有意な変化は認められなかった。トラスツズマブとDEXを併用すると脱リン酸化されたAKTが再びリン酸化されていることが確認された。DEXはERKのリン酸化に影響を与えなかった。BT-474細胞において、トラスツズマブはAKTを抑制するが、DEXはその活性を回復することでトラスツズマブの細胞増殖抑制効果を阻害することが示された。DEXは、トラスツズマブとPTXの併用療法の抗腫瘍効果を減弱する可能性がある。今後、グルココルチコイドの前投薬を必要としない抗癌剤の開発が望まれる。

結 論

HER2陽性乳癌細胞へのトラスツズマブの効果をデキサメサゾンはAKTのリン酸化、pRBのリン酸化を促進することにより阻害することが明らかとなった。