

## 北崎 健 論文内容の要旨

### 主 論 文

Gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, directly inhibits the function of P-glycoprotein in multidrug resistant cancer cells

(上皮成長因子受容体阻害薬ゲフィチニブは多剤耐性腫瘍細胞の耐性因子である P 糖蛋白の機能を直接的に阻害する)

Takeshi Kitazaki, Mikio Oka, Yoichi Nakamura, Junji Tsurutani, Seiji Doi, Masa Yasunaga, Masaaki Takemura, Hikaru Yabuuchi, Hiroshi Soda, and Shigeru Kohno

Lung Cancer. 49: 337-43 2005.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
主任指導教員：河野 茂教授

### 緒 言

ゲフィチニブは非小細胞肺癌において使用されている分子標的治療薬であり、その抗癌作用は腫瘍細胞表面に存在する上皮成長因子受容体からの細胞内シグナル伝達系を阻害することにより生じる。一方、既存の抗癌剤に対する薬剤耐性の機序の一つとして、腫瘍細胞上に存在する種々の薬剤排出ポンプの存在が考えられている。これらの薬剤排出ポンプを阻害する薬剤を抗癌剤と併用することで、さらなる抗腫瘍効果を得ようとする研究がこれまで進められてきたが、臨床で有効とされる薬剤は未だ見つかっていない。ゲフィチニブは既存の抗癌剤と併用した場合に相乗効果を認めるとの基礎実験の結果が報告されている。この機序の一因としてゲフィチニブが薬剤排出ポンプの機能を阻害している可能性がある。今回、薬剤排出ポンプの一つである P 糖蛋白に対するゲフィチニブの影響を調べ、その機序の解明を行った。

## 対象と方法

ヒト小細胞肺癌株 PC-6 とそのパクリタキセル耐性株であり P 糖蛋白が発現している PC-6/PTX、ヒト乳癌細胞株 MCF-7 とそのアドリアマイシン耐性株で P 糖蛋白が強発現している MCF-7/Adr を用い、それぞれの細胞での抗癌剤（基質、非基質）に対する感受性がゲフィチニブ併用下でどのように変化するか調べた。また、それぞれの細胞にてゲフィチニブ併用下にて薬剤排出能が阻害されているか否かをローダミン排出能の変化として Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) scan を用い解析した。また、ゲフィチニブによる排出阻害がポンプに対する直接阻害によるものかを、P 糖蛋白高発現膜の ATPase 活性を測定することにより検討した。

## 結 果

上皮成長因子受容体は MCF-7/Adr 細胞には発現していたが、PC-6/PTX 細胞には発現は認められず、耐性細胞株の P 糖蛋白発現とゲフィチニブ感受性には関連はなかった。薬剤感受性試験の結果、PC-6/PTX と MCF-7/Adr 耐性細胞株で P 糖蛋白の基質であるパクリタキセルとドセタキセルの感受性はゲフィチニブ併用下で 50%以上改善したが、非基質抗癌剤であるシスプラチンと SN-38（イリノテカン活性代謝物）の感受性の改善は認められなかった。また、ローダミンを用いて行った FACS scan では、P 糖蛋白発現細胞において、ゲフィチニブはローダミンの細胞外への排出を阻害し、その阻害効果は濃度依存性であった。また、P 糖蛋白発現細胞膜を用いてゲフィチニブの薬剤排出ポンプ機能に対する直接作用を ATPase 活性測定により検討した結果、ゲフィチニブは P 糖蛋白の基質であるベラパミルと同様に ATPase 活性を増加させ、その効果は濃度依存性であった。

## 考 察

ゲフィチニブは耐性細胞株において上皮成長因子受容体とは関係なく、P 糖蛋白の機能を直接的に阻害した。その結果、パクリタキセルなどの基質抗癌剤の細胞外排出を抑制し、その抗癌作用を増強させた。このゲフィチニブの耐性克服効果は濃度依存性であり、現在使用されているゲフィチニブ 250mg/日の内服後の到達血中濃度では、その耐性克服効果は中等度であると推測された。一方、P 糖蛋白は正常の腸管や胆管上皮に存在することが知られており、ゲフィチニブが内服薬であるため同部位では血中よりもさらに高濃度に到達できる可能性がある。以上の結果より、ゲフィチニブ投与時は P 糖蛋白基質の抗癌剤の排出を抑制して抗癌作用を増強させる可能性とともに、抗癌剤以外の P 糖蛋白基質薬剤との薬物相互作用に対しても注意を払う必要性があると考えられた。