

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		分子標的薬耐性を克服する治療の安全性の前臨床評価
研究代表者	所属・職名・氏名	北海道大学大学院医学研究科探索病理・特任准教授・西原広史
研究分担者	所属・職名・氏名	北海道大学大学院医学研究科探索病理・特任助教・王磊
	所属・職名・氏名	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理・研究員・毛利普美
受入担当教員	職名・氏名	腫瘍内科研究分野・矢野聖二
【研究目的】	がん治療の現場において、分子標的治療薬の薬剤耐性並びに副作用の克服は重要かつ喫緊の課題となっている。我々は、昨年度までの本共同研究によって、Gefitinib 及び Crizotinib 併用による副作用出現を検証するマウスモデルの樹立に成功した。今年度はさらにこのモデルのヒト組織との整合性や、治療効果予測及びその予防に関する病理学的因子の探索を行うことで、治療抵抗性の腫瘍に対する革新的治療法の開発を目指す。	
【研究内容・成果】	【研究方法的概要と結果】 1. EML4-ALK 融合遺伝子を発現している肺癌細胞株 A925L を用いて、分子標的薬である crizotinib, alectinib の有効性に対する病理学的評価を行った。具体的には胸腔内に腫瘍細胞は播種させて、その後の骨転移や脳転移の発症に対するこれらの薬剤の有効性を病理学的に評価した。その結果、alectinib の方が crizotinib に比して有効な腫瘍転移抑制効果を発揮することが判明した（上図）。 2. 小細胞肺癌の細胞株 SBC-5 を用いて、HSP90 阻害剤である 17-DMAG の組織特異的な転移抑制効果の病理学的検討を行った。In vivo imaging model を用いた検討の結果、骨及び肝臓ともに転移を有効に抑制することが示され、その機序として肝臓においては CRAF と AKT の活性の低下、骨においては破骨細胞の活性化が関与していることが示唆された（下図）。 上記の二つの共同研究の成果は、1 は既に論文化され、2 については現在投稿中である。	
【成果等】	【主な論文発表】 Cancer Sci. 2015 Jan 8. doi: 10.1111/cas.12600. [Epub ahead of print]	
	【学会発表】 なし	
	【その他特筆事項】 なし	

