

論文審査の結果の要旨

チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブの ABCG2 阻害作用と癌化学療法及び
光線力学診断への応用

The Inhibition effect of Gefitinib, EGFR Tyrosin Kinase Inhibitor, on ABCG2
and its Application to Cancer Chemotherapy and Photodynamic Diagnosis

論文提出者 井上 裕貴 (Inoue, Yutaka)

薬物トランスポーターは、薬物の体内動態を規定し、薬効を左右することが知られている。すなわち、ABCB1/MDR1 (ABCB1) 及び ABCG2/BCRP (ABCG2) は抗がん剤の汲み出しポンプとして作用し、これを阻害すると細胞内の抗がん剤濃度が上昇し、殺細胞効果を高めることができる。イリノテカン塩酸塩 (CPT-11) とその活性代謝物 SN-38 及びプロトポルフィリン IX は、主に ABCB1 及び ABCG2 の ABC トランスポーターにより輸送される。ゲフィチニブはチロシンキナーゼを特異的に阻害し、抗がん活性を発現する薬剤である。近年、ABCB1 又は ABCG2 を阻害することが報告されているが、特異性については明確ではない。

本研究では、①ゲフィチニブによる輸送系阻害能の選択性、②ゲフィチニブ併用による CPT-11 の抗がん活性の上昇、③ゲフィチニブ併用による光線力学診断の向上、について *in vitro* ならびに *in vivo* 実験系を用いて詳細に検討している。

1. ゲフィチニブの輸送系阻害選択性と CPT-11 の抗がん活性上昇

ABCB1 及び ABCG2 に対するゲフィチニブの阻害効果を明らかにするため、フローサイトメトリーにて検討した結果、ゲフィチニブ併用により ABCG2 基質の細胞外排出は阻害されたが、ABCB1 基質の排出は殆ど阻害されなかった。また、薬剤感受性試験を実施した結果、ゲフィチニブは ABCG2 による SN-38 の輸送を阻害し、SN-38 の細胞障害性を増強したが、ABCB1 による CPT-11 の輸送は阻害しなかった。これらの成績は、ゲフィチニブが ABCG2 に対して特異性の高い阻害剤であることを示唆している。

次にヒト小細胞肺癌細胞株を移植した担癌マウスを用い、CPT-11 による体内動態及び抗腫瘍効果に及ぼすゲフィチニブの影響について検討した結果、SN-38 の血中濃度及び腫瘍内濃度の増加を認めたが、CPT-11 の有意な増加は認められなかった。また CPT-11 の抗腫瘍効果に及ぼすゲフィチニブの影響について検討した結果、ゲフィチニブ併用により抗腫瘍効果の増強を認めた。これらの成績は、ゲフィチニブが ABCG2 を阻害することにより体内動態が変化し、SN-38 の抗腫瘍効果が増強したものと推察される。

2. ゲフィチニブ併用による光線力学診断の向上

プロトポルフィリン IX は光線力学診断及び光線力学治療における活性本体であり、ABCG2 の基質として細胞外へ排出される。そこでヒトグリオブラストーマ細胞株 U87MG を用い、細胞内へのプロトポルフィリン IX 蓄積に及ぼすゲフィチニブの影響についてフローサイトメトリーにて検討した。その結果、ゲフィチニブ併用により細胞内蛍光強度の増強が認められ、ゲフィチニブ濃度に依存して蛍光強度が増強することを認めた。次に、U87MG 細胞を皮下移植したヌードマウスを用い、腫瘍内プロトポルフィリン IX 濃度を測定した結果、ゲフィチニブ併用により顕著な腫瘍内濃度の増加を認めた。これらの結果は、U87MG 細胞に発現している ABCG2 がゲフィ

チニブにより阻害され、細胞内プロトポルフィリンIX濃度が増加したことにより細胞内蛍光強度が上昇したものと考えられる。

本研究において、ゲフィチニブが ABCG2 を特異的に阻害すること、ゲフィチニブ併用により CPT-11 やプロトポルフィリンIXの細胞内濃度が上昇することを明らかにした。これらの成績は、ABCG2 阻害剤を併用することにより抗がん剤の細胞内動態ならびに体内動態を制御し、有効性を向上させ得ることを示唆しており、今後の薬物療法に有益な示唆を与えるものである。

以上より、抗がん剤薬物療法に関する新規知見を得ていることから、本研究は博士（薬学）の学位論文として十分価値があるものと認定する。

平成 26 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

吉田久博

副査 明治薬科大学 教授

庄司優

副査 明治薬科大学 教授

石井一行