

Title	P-糖タンパク質による抗がん剤耐性の克服に向けた治療戦略の開発
Sub Title	Development of therapeutic strategies for overcoming the multidrug resistance mediated by P-glycoprotein
Author	片山, 和浩(Katayama, Kazuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>MEKやRSKは細胞増殖シグナルMAPK経路を構成するキナーゼである。申請者は、MEK阻害薬やRSK阻害薬が抗がん剤耐性因子の一つであるP-糖タンパク質 (P-gp) の発現を低下させることを報告してきた。これは、RSK阻害がユビキチン化酵素UBE2R1によるP-gpのユビキチン化とプロテアソーム分解を亢進させるためであることを明らかにした。これらの知見から、P-gpに起因する抗がん剤耐性を克服するためにはMAPK経路の阻害が一つの鍵になることが示唆されたが、その効果は限定的であった。本研究では、MEK阻害薬trametinibと、MAPK経路に関連する分子標的薬の併用効果について検討した。</p> <p>MEK上流の受容体型チロシンキナーゼの阻害薬erlotinib (EGFR阻害薬)、lapatinib (EGFR/HER2阻害薬)、vandetanib (VEGFR/EGFR阻害薬)、vatalanib (VEGFR/c-KIT阻害薬)、foretinib (c-MET/VEGFR阻害薬)は単独でP-gpの発現を増大させ、これらの薬剤の併用はtrametinibによるP-gpの発現低下に拮抗した。これは阻害薬がMAPK経路のネガティブフィードバックを作動させたためであると考えられた。MEKの上流分子に対する阻害薬でも同様な結果となり、multi-kinase阻害薬axitinib、pazopanib、sorafenib、sunitinib、dasatinibや、BRAF阻害薬、PI3K阻害薬、PKC阻害薬、HSP90阻害薬なども、trametinibによるP-gpの発現低下を抑制した。このことからMEKの上流を阻害することはP-gpの発現低下には相応しくないと考え、最後にtrametinibとRSK阻害薬BI-D1870の併用について検討した。先行研究と同じ濃度で単独処理した際にP-gpの発現低下が認められ、併用時にはさらにP-gpの発現が低下した。また、一般的に使用される濃度の1/5～1/10濃度の併用においても、十分なP-gpの発現低下を認めた。今後は、MEK阻害薬とRSK阻害薬の併用による細胞毒性や抗がん剤感受性の変動について検討していく必要がある。</p> <p>We previously reported that inhibitors against MEK and RSK, which constitute the MAPK cell proliferation signaling, promoted the ubiquitin-proteasomal degradation of P-glycoprotein (P-gp), a multidrug resistance protein. Thus, inhibition of MAPK pathway is a key strategy for overcoming resistance to anticancer drugs mediated by P-gp; however, the effects were limited in treatment with single inhibitor. In this study, we investigated the combined effect of an MEK inhibitor trametinib and other molecular targeted drugs related to MAPK pathway.</p> <p>Inhibitors against tyrosine kinase receptors, erlotinib (EGFR inhibitor), lapatinib (EGFR/HER2 inhibitor), vandetanib (VEGFR/EGFR inhibitor), vatalanib (VEGFR/c-KIT inhibitor), or foretinib (c-MET/VEGFR inhibitor), increased the expression of P-gp, and combination of these drugs antagonized the downregulation of P-gp by trametinib. These results are thought to be due to the negative feedback of the MAPK pathway. Similar results were observed in multi-kinase (axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, dasatinib), BRAF, PI3K, PKC, and HSP90 inhibitors. From these findings, inhibiting the upstream of MEK was not suitable for reducing the expression of P-gp. Finally, the combination study of trametinib and an RSK inhibitor BI-D1870 was performed.</p> <p>Decreased expression of P-gp was observed when treated alone at the same concentration as in the previous study, and the combination further decreased P-gp expression. In addition, sufficient decrease in P-gp expression was observed even when used at a concentration of 1/5 to 1/10 of the general use. We would investigate cytotoxicity and sensitivities to anticancer drugs by combining MEK and RSK inhibitor in future.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180156

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	500（特B）千円
	氏名	片山 和浩	氏名（英語）	Kazuhiro Katayama		
研究課題（日本語）						
P-糖タンパク質による抗がん剤耐性の克服に向けた治療戦略の開発						
研究課題（英訳）						
Development of therapeutic strategies for overcoming the multidrug resistance mediated by P-glycoprotein						
1. 研究成果実績の概要						
<p>MEK や RSK は細胞増殖シグナル MAPK 経路を構成するキナーゼである。申請者は、MEK 阻害薬や RSK 阻害薬が抗がん剤耐性因子の一つである P-糖タンパク質 (P-gp) の発現を低下させることを報告してきた。これは、RSK 阻害がユビキチン化酵素 UBE2R1 による P-gp のユビキチン化とプロテアソーム分解を亢進させるためであることを明らかにした。これらの知見から、P-gp に起因する抗がん剤耐性を克服するためには MAPK 経路の阻害が一つの鍵になることが示唆されたが、その効果は限定的であった。本研究では、MEK 阻害薬 trametinib と、MAPK 経路に関連する分子標的薬の併用効果について検討した。</p> <p>MEK 上流の受容体型チロシンキナーゼの阻害薬 erlotinib (EGFR 阻害薬)、lapatinib (EGFR/HER2 阻害薬)、vandetanib (VEGFR/EGFR 阻害薬)、vatalanib (VEGFR/c-KIT 阻害薬)、foretinib (c-MET/VEGFR 阻害薬)は単独で P-gp の発現を増大させ、これらの薬剤の併用は trametinib による P-gp の発現低下に拮抗した。これは阻害薬が MAPK 経路のネガティブフィードバックを作動させたためであると考えられた。MEK の上流分子に対する阻害薬でも同様な結果となり、multi-kinase 阻害薬 axitinib、pazopanib、sorafenib、sunitinib、dasatinib や、BRAF 阻害薬、PI3K 阻害薬、PKC 阻害薬、HSP90 阻害薬なども、trametinib による P-gp の発現低下を抑制した。このことから MEK の上流を阻害することは P-gp の発現低下には相応しくないと考え、最後に trametinib と RSK 阻害薬 BI-D1870 の併用について検討した。先行研究と同じ濃度で単独処理した際に P-gp の発現低下が認められ、併用時にはさらに P-gp の発現が低下した。また、一般的に使用される濃度の 1/5~1/10 濃度の併用においても、十分な P-gp の発現低下を認めた。今後は、MEK 阻害薬と RSK 阻害薬の併用による細胞毒性や抗がん剤感受性の変動について検討していく必要がある。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>We previously reported that inhibitors against MEK and RSK, which constitute the MAPK cell proliferation signaling, promoted the ubiquitin-proteasomal degradation of P-glycoprotein (P-gp), a multidrug resistance protein. Thus, inhibition of MAPK pathway is a key strategy for overcoming resistance to anticancer drugs mediated by P-gp; however, the effects were limited in treatment with single inhibitor. In this study, we investigated the combined effect of an MEK inhibitor trametinib and other molecular targeted drugs related to MAPK pathway.</p> <p>Inhibitors against tyrosine kinase receptors, erlotinib (EGFR inhibitor), lapatinib (EGFR/HER2 inhibitor), vandetanib (VEGFR/EGFR inhibitor), vatalanib (VEGFR/c-KIT inhibitor), or foretinib (c-MET/VEGFR inhibitor), increased the expression of P-gp, and combination of these drugs antagonized the downregulation of P-gp by trametinib. These results are thought to be due to the negative feedback of the MAPK pathway. Similar results were observed in multi-kinase (axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, dasatinib), BRAF, PI3K, PKC, and HSP90 inhibitors. From these findings, inhibiting the upstream of MEK was not suitable for reducing the expression of P-gp. Finally, the combination study of trametinib and an RSK inhibitor BI-D1870 was performed. Decreased expression of P-gp was observed when treated alone at the same concentration as in the previous study, and the combination further decreased P-gp expression. In addition, sufficient decrease in P-gp expression was observed even when used at a concentration of 1/5 to 1/10 of the general use. We would investigate cytotoxicity and sensitivities to anticancer drugs by combining MEK and RSK inhibitor in future.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			