

Title	がん分子標的薬に対する耐性機構の解明
Sub Title	Clarification of the mechanism of resistance to cancer molecular target drugs
Author	近藤, 慎吾(Kondo, Shingo)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>乳がん細胞株MCF-7を用いて、Check point kinase (CHK) 1阻害薬prexasertibに対する耐性細胞MCF-7/PRE (PRE1-2、PRE1-3、PRE1-4)、WEE1阻害薬adavosertibに対する耐性細胞MCF-7/ADA (ADA3-1、ADA4-1、ADA4-2) を樹立した。本研究では、耐性細胞株の分子標的薬に対する交差耐性の検討を行った。</p> <p>MCF-7/PRE細胞は、MCF-7細胞と比較してprexasertibに対して10倍以上の耐性を示した。MCF-7/PRE細胞は、他のCHK1阻害薬AZD7762とRabuseribに対して耐性を示した。また、MCF-7/PRE細胞は、WEE1阻害薬adavosertibに対しても交差耐性を示した。</p> <p>MCF-7/ADA細胞は、MCF-7細胞と比較して、prexasertib、AZD7762、PLK阻害薬BI2536、GSK461364に対して交差耐性を示した。上記の薬剤感受性の結果より、CHK1、WEE1耐性は、CHK1、WEE1、PLKの分子の相互作用に関係する可能性を示唆している。</p> <p>Enhancer of zeste homolog 1/2 (EZH1/EZH2) 阻害薬valemestostatの濃度を上げていき、それぞれ3 μM、4 μMの条件下でも増殖を示すMCF-7/VAL (VAL-3 mix、VAL-4 mix) 細胞を樹立した。MCF-7細胞と比較して、MCF-7/VAL3-mix、MCF-7/VAL4-mix細胞は、valemestostatに対してそれぞれ13、23倍の耐性を示した。現在は、これらの耐性細胞株のクローニングを行っている。</p> <p>今後はDNA障害を引き起こす薬剤に対する薬剤感受性や、CHK1阻害薬、WEE1阻害薬の処理に対する細胞周期に与える影響を検討していく。また、Agilent cDNA microarray解析により、耐性細胞株で発現が増大あるいは低下している遺伝子群を特定する。この中から薬剤耐性の原因となる遺伝子を検討する。</p> <p>We established the MCF-7/PRE (PRE1-2, PRE1-3, PRE1-4) cells, which showed resistance to the Check point kinase (CHK)1 inhibitor prexasertib, and the MCF-7/ADA (ADA3-1, ADA4-1, ADA4-2) cells, which showed resistance to the WEE1 inhibitor adavosertib, using the breast cancer cell line MCF-7. In the present study, we investigated cross-resistance of the resistant cell lines to molecular target drugs.</p> <p>MCF-7/PRE cells showed 10-fold higher resistance to prexasertib, compared to MCF-7 cells. MCF-7/PRE cells showed resistance to other CHK1 inhibitors AZD7762 and Rabuserib. MCF-7/PRE cells also showed cross-resistance to the WEE1 inhibitor adavosertib. MCF-7/ADA cells showed cross-resistance to prexasertib, AZD7762, PLK inhibitors BI2536 and GSK461364, compared to MCF-7 cells. The above results of drug sensitivity suggest that CHK1 and WEE1 resistance may be related to the interaction of CHK1, WEE1 and PLK molecules.</p> <p>We increased the concentration of the Enhancer of zeste homolog 1/2 (EZH1/EZH2) inhibitor valemestostat, and established the MCF-7/VAL (VAL-3 mix, VAL-4 mix) cells that showed proliferation even under 3 μM and 4 μM conditions, respectively. MCF-7/VAL3-mix and MCF-7/VAL4-mix cells were 13- and 23-fold higher resistance to valemestostat, respectively.</p> <p>Currently, we are cloning these resistant cell lines.</p> <p>In the future, we will investigate drug sensitivity to DNA-damaging agents and the effect of CHK1 and WEE1 inhibitor treatment on the cell cycle. In addition, we will use Agilent cDNA microarray analysis to identify genes whose expression is increased or decreased in resistant cell lines. From these genes, we aim to identify genes that cause drug resistance.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200234

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	助教	補助額	500（特B）千円
	氏名	近藤 慎吾	氏名（英語）	Shingo Kondo		
研究課題（日本語）						
がん分子標的薬に対する耐性機構の解明						
研究課題（英訳）						
Clarification of the mechanism of resistance to cancer molecular target drugs						
1. 研究成果実績の概要						
<p>乳がん細胞株 MCF-7 を用いて、Check point kinase (CHK)1 阻害薬 prexasertib に対する耐性細胞 MCF-7/PRE (PRE1-2、PRE1-3、PRE1-4)、WEE1 阻害薬 adavosertib に対する耐性細胞 MCF-7/ADA (ADA3-1、ADA4-1、ADA4-2) を樹立した。本研究では、耐性細胞株の分子標的薬に対する交差耐性の検討を行った。</p> <p>MCF-7/PRE 細胞は、MCF-7 細胞と比較して prexasertib に対して 10 倍以上の耐性を示した。MCF-7/PRE 細胞は、他の CHK1 阻害薬 AZD7762 と Rabusertib に対して耐性を示した。また、MCF-7/PRE 細胞は、WEE1 阻害薬 adavosertib に対しても交差耐性を示した。</p> <p>MCF-7/ADA 細胞は、MCF-7 細胞と比較して、prexasertib、AZD7762、PLK 阻害薬 BI2536、GSK461364 に対して交差耐性を示した。上記の薬剤感受性の結果より、CHK1、WEE1 耐性は、CHK1、WEE1、PLK の分子の相互作用に関係する可能性を示唆している。</p> <p>Enhancer of zeste homolog 1/2 (EZH1/EZH2) 阻害薬 valemestostat の濃度を上げていき、それぞれ 3 μM、4 μM の条件下でも増殖を示す MCF-7/VAL (VAL-3 mix、VAL-4 mix) 細胞を樹立した。MCF-7 細胞と比較して、MCF-7/VAL3-mix、MCF-7/VAL4-mix 細胞は、valemestostat に対してそれぞれ 13、23 倍の耐性を示した。現在は、これらの耐性細胞株のクローニングを行っている。</p> <p>今後は DNA 障害を引き起こす薬剤に対する薬剤感受性や、CHK1 阻害薬、WEE1 阻害薬の処理に対する細胞周期に与える影響を検討していく。また、Agilent cDNA microarray 解析により、耐性細胞株で発現が増大あるいは低下している遺伝子群を特定する。この中から薬剤耐性の原因となる遺伝子を検討する。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>We established the MCF-7/PRE (PRE1-2, PRE1-3, PRE1-4) cells, which showed resistance to the Check point kinase (CHK)1 inhibitor prexasertib, and the MCF-7/ADA (ADA3-1, ADA4-1, ADA4-2) cells, which showed resistance to the WEE1 inhibitor adavosertib, using the breast cancer cell line MCF-7. In the present study, we investigated cross-resistance of the resistant cell lines to molecular target drugs.</p> <p>MCF-7/PRE cells showed 10-fold higher resistance to prexasertib, compared to MCF-7 cells. MCF-7/PRE cells showed resistance to other CHK1 inhibitors AZD7762 and Rabusertib. MCF-7/PRE cells also showed cross-resistance to the WEE1 inhibitor adavosertib.</p> <p>MCF-7/ADA cells showed cross-resistance to prexasertib, AZD7762, PLK inhibitors BI2536 and GSK461364, compared to MCF-7 cells. The above results of drug sensitivity suggest that CHK1 and WEE1 resistance may be related to the interaction of CHK1, WEE1 and PLK molecules.</p> <p>We increased the concentration of the Enhancer of zeste homolog 1/2 (EZH1/EZH2) inhibitor valemestostat, and established the MCF-7/VAL (VAL-3 mix, VAL-4 mix) cells that showed proliferation even under 3 μM and 4 μM conditions, respectively. MCF-7/VAL3-mix and MCF-7/VAL4-mix cells were 13- and 23-fold higher resistance to valemestostat, respectively. Currently, we are cloning these resistant cell lines.</p> <p>In the future, we will investigate drug sensitivity to DNA-damaging agents and the effect of CHK1 and WEE1 inhibitor treatment on the cell cycle. In addition, we will use Agilent cDNA microarray analysis to identify genes whose expression is increased or decreased in resistant cell lines. From these genes, we aim to identify genes that cause drug resistance.</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)			