

Title	がん分子標的薬に対する細胞周期の変化と薬剤耐性の克服
Sub Title	Overcoming drug resistance and cell cycle alteration to cancer molecular target drugs
Author	近藤, 慎吾(Kondo, Shingo)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>これまでの研究から、乳がん細胞株MCF-7を由来とするWEE1阻害薬adavosertibに対する耐性細胞MCF-7/ADA (ADA3-1、ADA4-2、ADA4-1)、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) を樹立している。本研究では、耐性細胞株の分子標的薬に対する細胞周期の検討と耐性原因となる遺伝子の探索を行った。MCF-7細胞にadavosertib処理48後、300 nM、1000 nMの処理でG1期の細胞数の減少、G2/M期の細胞が増大した。一方、MCF-7/ADA3-1、ADA4-2、ADA4-1細胞は、300 nMのadavosertib処理では細胞周期の割合にほとんど変化はなかった。1000 nMの処理により、G1期の細胞数の軽微な減少と、G2/M期の細胞数の増大が観察された。MCF-7にprexasertib処理10 nM 72 hの処理で、G1期の細胞数の減少、G2/M期の細胞が増大した。一方、MCF-7/PRE1-2、PRE1-3、PRE1-4細胞は、10 nMのprexasertib処理では細胞周期の割合にほとんど変化はなかった。MCF-7、MCF-7/ADA3-1、ADA4-2、PRE1-2、PRE1-3細胞を用いて、Agilent社のcDNA microarray解析を行なった。CHK1や細胞周期への関連性も考慮に入れ、MCF-7/PRE1-2、PRE1-3細胞で発現が高かった耐性の候補遺伝子を13個同定した。今後は耐性細胞株で発現が低下している遺伝子群も同様に特定する。この中から薬剤耐性の原因となる遺伝子を同定し、それを標的として耐性克服を目指す。</p> <p>Previously, we established the MCF-7/ADA (ADA3-1, ADA4-1, ADA4-2) cells, which showed resistance to the WEE1 inhibitor adavosertib, and the MCF-7/PRE (PRE1-2, PRE1-3, PRE1-4) cells, which showed resistance to the Check point kinase (CHK)1 inhibitor prexasertib, using the breast cancer cell line MCF-7. In the present study, we investigated cell cycle alteration of the resistant cell lines to molecular target drugs and searched for genes that cause resistance. MCF-7 cells treated with adavosertib 300 nM and 1000 nM for 48 h showed a decrease in the number of cells in G1 phase and an increase in that of cells in G2/M phase. In contrast, MCF-7/ADA3-1, ADA4-2, and ADA4-1 cells showed little change in cell cycle percentage after 300 nM treatment with adavosertib; after 1000 nM treatment, a minor decrease in the number of cells in G1 phase and an increase in that of cells in G2/M phase were observed. MCF-7 treated with prexasertib 10 nM for 72 h showed a decrease in the number of cells in G1 phase and an increase in that of cells in G2/M phase. In contrast, MCF-7/PRE1-2, PRE1-3, and PRE1-4 cells showed little change in cell cycle with 10 nM prexasertib treatment. Agilent cDNA microarray analysis was performed to search for resistance genes. We identified 13 candidate genes for resistance that were highly expressed in MCF-7/PRE1-2 and PRE1-3 cells, with relevance to CHK1 and the cell cycle. In the future, we will also identify a group of genes whose expression is downregulated in resistant cell lines. From these genes, we will identify the genes that cause drug resistance and target them to overcome the resistance.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=202100003-20210228

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	300 (A) 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細胞周期の変化と薬剤耐性の克服						
研究課題 (英訳)						
Overcoming drug resistance and cell cycle alteration to cancer molecular target drugs						
1. 研究成果実績の概要						
<p>これまでの研究から、乳がん細胞株 MCF-7 を由来とする WEE1 阻害薬 adavosertib に対する耐性細胞 MCF-7/ADA (ADA3-1、ADA4-2、ADA4-1)、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) を樹立している。本研究では、耐性細胞株の分子標的薬に対する細胞周期の検討と耐性原因となる遺伝子の探索を行った。</p> <p>MCF-7 細胞に adavosertib 処理 48 後、300 nM、1000 nM の処理で G1 期の細胞数の減少、G2/M 期の細胞が増大した。一方、MCF-7/ADA3-1、ADA4-2、ADA4-1 細胞は、300 nM の adavosertib 処理では細胞周期の割合にほとんど変化はなかった。1000 nM の処理により、G1 期の細胞数の軽微な減少と、G2/M 期の細胞数の増大が観察された。</p> <p>MCF-7 に prexasertib 処理 10 nM 72 h の処理で、G1 期の細胞数の減少、G2/M 期の細胞が増大した。一方、MCF-7/PRE1-2、PRE1-3、PRE1-4 細胞は、10 nM の prexasertib 処理では細胞周期の割合にほとんど変化はなかった。</p> <p>MCF-7、MCF-7/ADA3-1、ADA4-2、PRE1-2、PRE1-3 細胞を用いて、Agilent 社の cDNA microarray 解析を行なった。CHK1 や細胞周期への関連性も考慮に入れ、MCF-7/PRE1-2、PRE1-3 細胞で発現が高かった耐性の候補遺伝子を 13 個同定した。</p> <p>今後は耐性細胞株で発現が低下している遺伝子群も同様に特定する。この中から薬剤耐性の原因となる遺伝子を同定し、それを標的として耐性克服を目指す。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Previously, we established the MCF-7/ADA (ADA3-1, ADA4-1, ADA4-2) cells, which showed resistance to the WEE1 inhibitor adavosertib, and the MCF-7/PRE (PRE1-2, PRE1-3, PRE1-4) cells, which showed resistance to the Check point kinase (CHK)1 inhibitor prexasertib, using the breast cancer cell line MCF-7. In the present study, we investigated cell cycle alteration of the resistant cell lines to molecular target drugs and searched for genes that cause resistance.</p> <p>MCF-7 cells treated with adavosertib 300 nM and 1000 nM for 48 h showed a decrease in the number of cells in G1 phase and an increase in that of cells in G2/M phase. In contrast, MCF-7/ADA3-1, ADA4-2, and ADA4-1 cells showed little change in cell cycle percentage after 300 nM treatment with adavosertib; after 1000 nM treatment, a minor decrease in the number of cells in G1 phase and an increase in that of cells in G2/M phase were observed.</p> <p>MCF-7 treated with prexasertib 10 nM for 72 h showed a decrease in the number of cells in G1 phase and an increase in that of cells in G2/M phase. In contrast, MCF-7/PRE1-2, PRE1-3, and PRE1-4 cells showed little change in cell cycle with 10 nM prexasertib treatment.</p> <p>Agilent cDNA microarray analysis was performed to search for resistance genes. We identified 13 candidate genes for resistance that were highly expressed in MCF-7/PRE1-2 and PRE1-3 cells, with relevance to CHK1 and the cell cycle.</p> <p>In the future, we will also identify a group of genes whose expression is downregulated in resistant cell lines. From these genes, we will identify the genes that cause drug resistance and target them to overcome the 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)			
奥田賢、近藤慎吾、加藤優、杉本芳一	WEE1 阻害薬耐性細胞における AKT の活性化	第 65 回日本薬学会関東支部大会	2021 年 9 月			
近藤慎吾、奥田賢、齋藤梨帆、加藤優、杉本芳一	WEE1 阻害薬耐性と CHK1 阻害薬耐性のメカニズムの統合的解析	日本薬学会第 142 年会	2022 年 3 月			