

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・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・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・研究員・毛利普美																														
受入担当教員	職名・氏名	教授・矢野聖二																														
【研究目的】	<p>分子標的治療薬の登場はこれまでの癌の薬物療法の概念を大きく変えたが、薬剤耐性の出現と同時に、その副作用の出現が問題となっており、これら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。本研究では、分子標的治療薬による重篤な消化管障害の発生が生じる可能性がないか、ということを実前に検証・予測するために、薬剤投与マウスの病態、臓器障害の程度や可逆性などについて、組織病理学的に検討を行い、客観的な評価を行う。その結果、分子標的薬併用における薬効と同時に安全性を前臨床研究として評価することができれば、治療抵抗性の腫瘍に対する革新的治療法の開発につながる事が期待される。</p>																															
【研究内容・成果】	<p><b>【研究内容】</b>  腫瘍内科研究分野にて、上記の細胞株にて Xenograft を作成したマウスに、Afatinib、WZ4002 と Crizotinib の併用治療を行ったマウスから既に摘出され、ホルマリン固定されて保管されている臓器（腫瘍本体、肺、肝臓、腎臓、消化管）を郵送してもらい、受け取った臓器の切り出し・包埋作業を行い、組織ブロックを作成した。HE 標本及び、必要な特殊染色・免疫染色を行い、腫瘍細胞の Viability, 増殖能の評価を行うと同時に、各臓器における組織障害の程度を評価する。評価項目は以下の通り。</p> <p><b>【結果】</b>  1. Afatinib (BIBW2992; EGFR/HER1 と HER2 阻害薬) と Crizotinib (ALK/Met 阻害薬) 同時投与における臓器障害の評価  ・control、BIBW 単独投与、Crizotinib 単独投与、BIBW+Crizotinib 同時投与群 n=9  2. WZ4002 (EGFR L858R と EGFR L858R/T790M の変異体選択 EGFR キナーゼ阻害剤) と Crizotinib 同時投与における臓器障害の評価  ・WZ4002 単独投与、Crizotinib 単独投与、WZ4002+Crizotinib 同時投与群 n=5  ⇒上記投与マウスにおいて、肺、消化管、脾臓、腎の HE 標本を作成し臓器障害の有無及び障害の程度の評価を行った。各種阻害薬投与（単独・同時）において下部消化管を中心に消化管粘膜障害が認められ、特に併用群で悪化していることが証明された（下図）。特に MET 過剰発現による Gefitinib 耐性克服のために Crizotinib を使用する場合には注意が必要と考えられた。</p> <table border="1"> <caption>Injury Score Data from Chart</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>Small intestine (Black)</th> <th>Large intestine (White)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>~0.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Crizotinib (10)</td> <td>~0.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Crizotinib (25)</td> <td>0</td> <td>~1.8</td> </tr> <tr> <td>Afatinib (25)</td> <td>0</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>Afatinib (25) + Crizotinib (10)</td> <td>~0.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Afatinib (25) + Crizotinib (25)</td> <td>~1.5</td> <td>~2.8</td> </tr> <tr> <td>WZ4002 (25)</td> <td>0</td> <td>~0.8</td> </tr> <tr> <td>WZ4002 (25) + Crizotinib (10)</td> <td>~0.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>WZ4002 (25) + Crizotinib (25)</td> <td>~0.5</td> <td>~0.8</td> </tr> </tbody> </table>		Treatment Group	Small intestine (Black)	Large intestine (White)	Control	~0.5	0	Crizotinib (10)	~0.5	0	Crizotinib (25)	0	~1.8	Afatinib (25)	0	~0.5	Afatinib (25) + Crizotinib (10)	~0.5	0	Afatinib (25) + Crizotinib (25)	~1.5	~2.8	WZ4002 (25)	0	~0.8	WZ4002 (25) + Crizotinib (10)	~0.5	0	WZ4002 (25) + Crizotinib (25)	~0.5	~0.8
Treatment Group	Small intestine (Black)	Large intestine (White)																														
Control	~0.5	0																														
Crizotinib (10)	~0.5	0																														
Crizotinib (25)	0	~1.8																														
Afatinib (25)	0	~0.5																														
Afatinib (25) + Crizotinib (10)	~0.5	0																														
Afatinib (25) + Crizotinib (25)	~1.5	~2.8																														
WZ4002 (25)	0	~0.8																														
WZ4002 (25) + Crizotinib (10)	~0.5	0																														
WZ4002 (25) + Crizotinib (25)	~0.5	~0.8																														
【成果等】	<p><b>【主な論文発表】</b>  Nanjo S, Yamada T, Nishihara H, Takeuchi S, Sano T, Nakagawa T, Ishikawa D, Zhao L, Ebi H, Yasumoto K, Matsumoto K, Yano S. Ability of the Met kinase inhibitor crizotinib and new generation EGFR inhibitors to overcome resistance to EGFR inhibitors. PLoS One. 2013 Dec 26;8(12):e84700. doi: 10.1371/journal.pone.0084700. eCollection 2013.</p> <p><b>【学会発表】</b>  なし</p> <p><b>【その他特筆事項】</b>  なし</p>																															