



化学療法学講座 助教

近藤 慎吾

コンドウ シンゴ

博士 (薬学)

Assistant Professor
Division of Chemotherapy

KONDO Shingo

Ph.D. in Pharmacy

がん化学療法 / ABCトランスポーター /
薬剤耐性 / 分子標的治療

Cancer chemotherapy / ABC
transporter / Drug resistance /
Molecular target therapy

研究概要

がんの薬物療法において、がんで活性化している分子をターゲットとした分子標的治療が目覚ましい発展を遂げてきました。一方、臨床においては、抗がん剤、がん分子標的治療薬に対する薬剤耐性の獲得が問題となっています。耐性がん細胞では、標的分子の変異、薬剤排出トランスポーターの発現亢進、生存シグナルの活性化、細胞周期関連分子の変化など、様々な原因が複合して薬剤抵抗性を示しています。これらの薬剤耐性メカニズムを解明し、耐性克服方法を開発することを研究の目的としています。

新規分子標的治療薬の耐性機構

近年、細胞周期、DNA修復、エピジェネティクスに関連する分子であるPLK、CHK1、WEE1、BRD4、EZH1/EZH2など、がん細胞で活性化がみられますが、必ずしもがん特異的でない標的に対するがん分子標的治療薬が数多く開発されています。こうした薬に対する耐性がん細胞株を樹立して解析することにより、薬の耐性機構および効果規定因子を明らかにしていきます。また、阻害剤の併用を行うことによる耐性克服方法を明らかにして、臨床への応用を目指しています。

薬物排出トランスポーターの制御

ABCトランスポーターは、抗がん剤やキナーゼ阻害薬を細胞外に排出して、薬剤耐性の原因となります。ABCB5やABCG2は、正常組織の幹細胞やがん幹細胞に高発現しています。ABCB1、ABCG2、ABCC1は、種々の組織で生理活性物質の輸送に働いています。現在は、ABCB1の発現制御機構の解明や、ABCB5の生理的輸送基質の同定に取り組んでいます。また、がん細胞の生存におけるABCトランスポーターの役割について研究しています。

Molecular-target therapy has shown remarkable efficacy in anticancer-drug treatment. On the other hand, the appearance of drug-resistant tumor cells is a serious problem. Such cells have various resistance mechanisms including target mutations, expression of drug-efflux transporters, activation of survival signals and alteration in cell cycle regulation. My research focuses on the analysis of drug resistance mechanisms and development of new strategy to overcome drug resistance.

The resistance mechanism of new molecular target drugs

Recently, various molecular-target drugs without tumor-specific mutations have been developed. Such targets includes PLK, CHK1, WEE1, EZH1/EZH2 and BRD4. Drug-resistant cells are effective tools to identify the factors responsible for the anticancer effect.

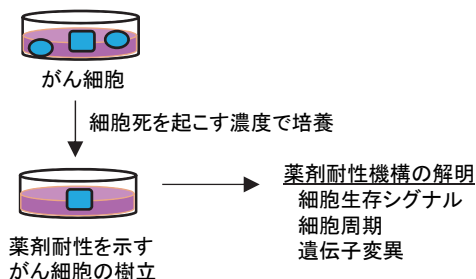
The regulation of the drug-efflux transporters

ABC transporters export various drugs from cells and cause drug resistance. ABCB5 and ABCG2 are expressed in cancer stem cells. The aim of this research is to identify the physiological substrates and the expression mechanisms of ABC transporters.

主な論文

Kondo S, *et al.*, Upregulation of cellular glutathione levels in human *ABCB5* and murine *Abcb5*-transfected cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Dec 15:16:37.

薬剤耐性機構の解析



ABCトランスポーター発現細胞の抗がん剤取り込み低下による薬剤耐性

