



化学療法学講座 教授

杉本 芳一

スギモト ヨシカズ

薬学博士

Professor

Division of Chemotherapy

SUGIMOTO Yoshikazu

Ph.D. in Pharmacy

がん分子標的治療／  
抗がん剤耐性／  
ABCTransporter／  
遺伝子治療

Molecular target therapy of cancer／  
Anticancer drug resistance／  
ABC transporter／  
Gene therapy

研究概要

化学療法学講座では、新しいがん分子標的治療薬の開発、作用メカニズムの解明、効果と副作用の規定因子の同定に関する研究を行っています。

がん薬物治療においては薬剤耐性が大きな問題です。私たちは、種々の抗がん剤・がん分子標的治療薬の耐性因子としてのP-糖タンパク質、BCRPなどのABCトランスポーターの研究を行ってきました。私たちは、BCRPがゲフィチニブ、エルロチニブなどの多くのがん分子標的治療薬を排出するトランスポーターであること、その生理的基質が硫酸抱合エストロゲンであることを明らかにしてきました。またトランスポーターの遺伝子多型およびトランスポーターの阻害薬が抗がん剤の効果と副作用に関係することを示してきました。

がん細胞は、薬剤存在下で生存を維持し、やがて耐性を獲得します。私たちは、種々の新しい分子標的治療薬に対する耐性細胞を樹立して統合的に解析を進めた結果、こうした初期耐性においてはがん細胞の生存シグナルの活性化が起こっていることを見出し、研究を進めています。

そしてがん細胞は、遺伝子の突然変異や細胞転換などにより新たな耐性形質を獲得します。私たちは、がん細胞に上皮間葉転換を誘導することによりがん幹細胞様の形質と薬剤耐性が獲得されることを見出しました。現在は、こうした細胞転換やがん幹細胞の形質の解析および制御法の開発についての研究を進めています。

また私たちは、がん研究会がん化学療法センターと共同で、進行乳がんに対する耐性遺伝子治療の臨床研究のフォローアップを行っています。*MDR1*遺伝子 (P-糖タンパク質の遺伝子) 導入造血幹細胞を移植した患者の末梢血では、15年以上にわたって遺伝子導入細胞が検出されています。

Recent advance in molecular biology of cancer has provided the rationale for the control of cancer. Our research is focused on molecular target therapy of cancer, anticancer drug resistance, gene therapy and regenerative medicine. Particularly, we have been studying functional interactions between ABC transporters and their substrates including molecular target drugs to provide valuable information for optimizing the effectiveness of novel cancer therapeutics. We are also investigating molecular basis of cancer malignancy, especially in relation to cell transition and cancer stemness to improve the efficacy of anticancer drugs and identify novel molecular targets. A collaborative study between our laboratory and Cancer Chemotherapy Center, JFCR, is ongoing to evaluate the efficacy and safety of the clinical study of *MDR1* gene therapy against metastatic breast cancer.

<主な論文>

• Takami M, Sugimoto Y, *et al*, Protein kinase C alpha-mediated phosphorylation of PIM-1L promotes the survival and proliferation of acute myeloid leukemia cells. *BBRC*, 503: 1364-1371, 2018.

• Katayama K, Sugimoto Y, *et al*, RSK1 protects P-glycoprotein/ABCBI against ubiquitin-proteasomal degradation by downregulating the ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1. *Sci Rep*, 6: 36134, 2016.

<知的財産>

特許第5009151号 「BCRP/ABCG2阻害剤」  
特許第4824223号 「抗癌剤耐性克服剤」  
特許第4478755号 「細胞の薬剤感受性の判定法」  
特許第4456887号 「細胞の薬剤感受性の判定法」  
特許第3923366号 「細胞の抗癌剤感受性の判定法」  
特許第3856632号 「変異型BCRPタンパク質」

