



化学療法学講座 専任講師

片山 和浩

カタヤマ カズヒロ

博士 (医学)

Senior Assistant Professor  
Division of Chemotherapy

KATAYAMA Kazuhiro

Ph.D. in Medicine

がん化学療法／薬剤耐性／シグナル伝達

Cancer Chemotherapy／  
Chemoresistance／  
Signal transduction

研究概要

がん化学療法において長らく抗がん剤が使用されてきましたが、副作用発現などの問題からその有効性には限界がありました。1990年代後半から登場したがん分子標的治療薬はこうした現状を打ち破り、適応となるがんの治療成績は劇的に改善しました。一方で、がん分子標的治療薬の長期使用により出現する種々の薬剤耐性は、がんの根治に向けて避けて通れない課題であります。

抗がん剤耐性因子の一つであるP-糖タンパク質 (P-gp) は抗がん剤を細胞外／組織外に排出するトランスポーターです。がん細胞におけるP-gpの高発現は抗がん剤のみならず、低分子キナーゼ阻害薬に対する耐性も付与します。こうした背景からP-gpの発現制御機構の解明とそれを標的とした治療法の開発を目的に研究を進め、細胞内増殖シグナルの一つであるMAPK系路がP-gp発現を安定化することを見出しました。実際に阻害薬によりMAPK系路を抑制するとユビキチン-プロテアソーム系によるP-gp分解が促進し、P-gpによる抗がん剤耐性が減弱することが観察されています。したがってMAPK系路に対する阻害薬は、P-gp発現による抗がん剤／がん分子標的薬耐性に対する克服薬としての可能性を秘めています。

また、急性骨髄性白血病 (AML) 治療薬として開発中のFLT3阻害薬ギザルチニブに対する耐性と、克服法に関する研究も進めています。AML患者の約3割はFLT3の活性型変異 (FLT3-ITD) を有し、AMLのドライバーとして機能します。FLT3-ITD陽性AML患者を対象としたギザルチニブの臨床試験において、長期投与によるAMLの再発と、耐性変異の出現が報告されました。これを受けて耐性克服法の探索を目的とした阻害薬スクリーニングを行い、ギザルチニブ耐性の克服に有効な候補薬を見出しました。

Chemoresistance in cancer therapies is one of the most serious problems in clinical settings. The aim of my studies is to understand the molecular mechanisms underlying chemoresistance and to overcome it.

P-glycoprotein (P-gp), an ABC transporter, transports several anticancer drugs and small molecule kinase inhibitors to outside of cells, and its expression in cancer cells is therefore one of the reason for chemoresistance. I study expressional mechanisms of P-gp and found that the MAPK pathway positively regulates P-gp by protecting it from ubiquitin-proteasomal degradation. Inhibitors for the MAPK pathway, e.g. trametinib, might be conquerable drugs against P-gp-mediated resistances to anticancer drugs.

The study of resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia (AML) is progressed in parallel. Quizartinib is an FLT3 inhibitor, and its long-term administration experiences relapse, and resistance mutations of FLT3 in AML patients. To overcome the resistance, screening was done and several inhibitors were found as effective candidates.

主な論文

Katayama K, *et al.* RSK1 protects P-glycoprotein/ABCB1 against ubiquitin-proteasomal degradation by downregulating the ubiquitin conjugating enzyme E2 R1. *Sci Rep*, 6, 36134 (2016)

Katayama K, *et al.* FBXO15 regulates P-glycoprotein/ABCB1 expression through the ubiquitin-proteasome pathway in cancer cells. *Cancer Sci*, 104(6), 694-702 (2013)

Fig. 1. Schematic models for P-gp expression

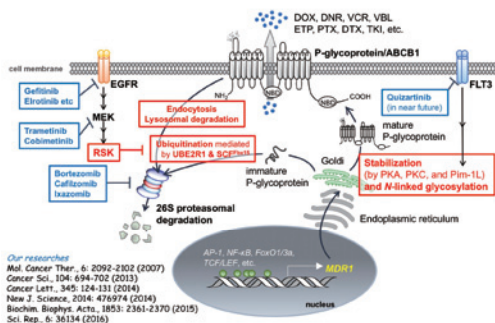


Fig. 2. Ubiquitination of P-gp in RSK-knockdown cells

