

論文内容の要旨

Ivermectin Enhances Paclitaxel Efficacy by Overcoming Resistance Through Modulation of *ABCB1* in Non-small Cell Lung Cancer

非小細胞肺癌における *ABCB1* の調節を介したパクリタキセル耐性克服への

イベルメクチンの有効性

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

大学院生 林杏奈

Anticancer Research 2024 Dec;44(12): 5271-5282 掲載

【背景】

イベルメクチンは寄生虫に対する抗寄生虫薬として開発されたが、近年ヒト癌細胞の増殖を阻害することが報告されている。

タキサン系微小管阻害薬であるパクリタキセルに対する薬剤耐性は、進行期非小細胞肺癌患者の治療効果を著しく低下させる要因となっている。薬剤耐性に寄与する重要なメカニズムの 1 つは、薬剤排出ポンプを介したパクリタキセルの排泄である。

【目的】

本研究では、パクリタキセルとイベルメクチンを併用した治療の可能性を評価し、イベルメクチンによるパクリタキセル耐性化抑制の分子メカニズムを解明することを目的とした。

【方法】

肺癌細胞株 A549 を用いて、パクリタキセルへのイベルメクチン併用の抗腫瘍効果を評価した。また step-wise 法による A549 細胞のパクリタキセル耐性細胞の樹立やゲノム編集による ABCB1 過剰発現細胞の作製により、イベルメクチンの P-glycoprotein (P-gp) への影響とパクリタキセルの感受性について検討した。

【結果】

A549 細胞におけるパクリタキセルとイベルメクチンの併用療法は、パクリタキセル単剤やイベルメクチン単剤と比較して、細胞増殖抑制およびアポトーシス活性を増強させた。イベルメクチンは、複数の固形癌および血液腫瘍細胞株において P-gp 発現を阻害することが示されており、A549 細胞においても、P-gp 発現の阻害が確認された。ウエスタンブロット解析では、イベルメクチン投与により、リン酸化 EGFR、ERK、Akt、さらに NF- κ B が低下することを明らかにした。

さらに、A549 細胞を用いてパクリタキセル耐性細胞株を樹立した。耐性細胞においては、定量的 RT-PCR で ABCB1 mRNA の増加と、耐性細胞内のパクリタキセル濃度の低下を認めた。ABCB1 を安定的に過剰発現させた細胞株を作製し、パクリタキセルの感受性を確認したところ、親株と比較して、パクリタキセル耐性が示された。

A549 細胞において、パクリタキセルの 16 週までの長期投与中に、イベルメクチンを同時投与した際の影響を検証した。イベルメクチンの併用により、P-gp の発現増加の抑制とパクリタキセル感受性の維持が確認された。細胞内パクリタキセル濃度も、イベルメクチン併用により高くなることが示された。イベルメクチンを併用した細胞では、EGFR の活性化が阻害され、リン酸化 ERK、Akt、さらに NF- κ B が低下することが確認された。

【考察】

本研究にて、パクリタキセルの長期曝露による薬剤耐性化は、P-gp の過剰発現を伴う ABCB1 の上方制御によるものであることを明らかにした。したがって、P-gp を標的とすることは、パクリタキセルの薬剤感受性を回復させる治療戦略の一つとして考えられる。これまでに P-gp 阻害薬が開発され、いくつかの臨床試験が行われてきたが、有害事象発

生などの問題にて臨床応用には至っていない。

イベルメクチンは、A549 細胞において、EGFR/ERK/Akt/NF- κ B 経路を介して P-gp の発現を阻害することで抗腫瘍効果を示すことが示唆された。また、パクリタキセルにイベルメクチンを同時投与することにより、P-gp の発現が抑制され、細胞内パクリタキセル濃度が上昇し、パクリタキセルに対する感受性が維持されることが示唆された。このことから、パクリタキセルを投与する非小細胞肺癌患者における治療効果の向上と薬剤耐性獲得の予防を目的としたイベルメクチンを用いた臨床試験が考慮される。さらに、NF- κ B は炎症性疾患や腫瘍などの多くの疾患と密接に関連していることから、間質性肺炎合併肺癌患者においても、イベルメクチンが新たな治療の一つとなる可能性が示唆される。

【結論】

非小細胞肺癌患者に対するパクリタキセルとイベルメクチンの同時投与は、P-gp 過剰発現によるパクリタキセル耐性化に有効である可能性がある。