

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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;44:5271-5282.掲載

DOI: 10.21873/anticanres.17355

イベルメクチンは抗寄生虫薬として開発されたが、近年、ヒト癌細胞の増殖抑制作用が報告されている。一方、非小細胞肺癌患者におけ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の克服は、临床上の重要な課題の一つである。パクリタキセルの薬剤耐性機序の一つとして、薬剤排出ポンプを介したパクリタキセルの排出が報告されている。本研究では、パクリタキセルとイベルメクチンの併用療法の効果を評価し、イベルメクチンによるパクリタキセル耐性抑制の分子メカニズムを解明することを目的とした。

本研究では、肺癌細胞株 A549 を用いて、パクリタキセルに対するイベルメクチン併用の抗腫瘍効果を評価した。また、step-wise 法を用いて A549 細胞からパクリタキセル耐性細胞を樹立した。さらに、ゲノム編集技術により *ABCB1* を過剰発現させた細胞株を作製し、これらの細胞株を用いて、イベルメクチンが P-glycoprotein (P-gp) に与える影響およびパクリタキセル感受性への効果を検討した。

パクリタキセルとイベルメクチンの併用は、単剤治療と比較して A549 細胞における細胞増殖抑制効果およびアポトーシス活性を増強した。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て P-gp 発現を阻害することが示され、A549 細胞においても、P-gp 発現抑制効果が確認された。ウェスタンブロット解析においては、イベルメクチン処理によりリン酸化 EGFR、ERK、Akt および NF- $\kappa$ B の低下が観察された。

パクリタキセル耐性細胞株では、定量的 RT-PCR により *ABCB1* mRNA の発現増加と細胞内パクリタキセル濃度の低下が示された。*ABCB1* を過剰発現させた細胞株では、親株と比較してパクリタキセル耐性が顕著に増加した。

パクリタキセルを 16 週にわたり長期投与した場合に、イベルメクチンを併用することで P-gp 発現増加が抑制され、パクリタキセルに対する感受性が維持されることが確認された。イベルメクチンの併用により、細胞内のパクリタキセル濃度が高く維持され、EGFR、ERK、Akt、NF- $\kappa$ B のリン酸化が低下することも認められた。

本研究は、非小細胞肺癌細胞において、パクリタキセルの長期曝露による薬剤耐性化が、P-gp 過剰発現を伴う *ABCB1* の発現制御によるものであることを明らかにした。さらに、P-gp を標的とする治療が、パクリタキセル感受性を回復させる有望な治療戦略になり得ることを示した。

第二次審査では、他の細胞株を用いた検討、イベルメクチンとパクリタキセルの臨床血中濃度、イベルメクチンの標的因子や作用メカニズム、*ABCB1* 以外のトランスポーターの関与、さらには臨床応用の可能性、などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確に回答された。

本研究は、イベルメクチンが P-gp 発現を抑制し、パクリタキセル耐性克服に寄与することを示し、イベルメクチンとパクリタキセルの併用療法が、非小細胞肺癌患者における新たな治療法として有望であることを示した意義深い研究であると考えられた。

以上より、本論文は学位論文として十分な価値を有すると認定された。