

Tamoxifen 耐性乳癌に対する治療法の工夫 ——Animal Model によるアプローチ——

飯野 佑一（群馬大学医学部救急医学）

Tamoxifen (TAM) はホルモン依存性乳癌に対する有効な薬剤であり、長年にわたり広く用いられてきた。しかし最終的には TAM 耐性となり無効となることは臨床の場でよく経験される場所である。TAM に対する薬剤耐性機構には 1) ER の変化, 2) ER 情報伝達経路の変化, 3) 増殖因子産生とその感受性の変化, 4) 腫瘍内 TAM 代謝の変化, 5) 血中および腫瘍内エストロゲンレベルの上昇などが考えられる。

これらの解決策のいくつかについて以前より用いているラット DMBA 乳癌およびヌードマウス可移植性腫瘍による動物実験の結果について述べる。

ER レベルに対する OK-432 の影響

DMBA 投与後の carcinogenic process に OK-432 をラットに投与すると発現する DMBA 乳癌の ER レベルが上昇するものがあつた。また DMBA 乳癌ラットに投与すると、ER レベルは不変か上昇した。さらに OK-432 で priming した後に TAM を投与した DMBA 乳癌グループの抗腫瘍効果は有意に増強した。これら一連の実験結果は OK-432 が ER レベルを維持または上昇させることを示している。

TAM 長期投与による ovarian steroidogenesis 亢進に対する対策

閉経前患者に対して TAM を長期投与すると卵巣の steroidogenesis 亢進により血中の E2 レベルが上昇し、TAM 耐性となる可能性がある。このことはヌードマウス可移植性 MCF-7 腫瘍を用いた実験によっても示されている。したがって、このような例では LH-RH agonist に変更するか LH-RH agonist を加えることが理論的である。

TAM 刺激性 MCF-7 腫瘍 (MT2 腫瘍) に対する血管新生阻害剤 TNP-470 の効果

血管新生阻害剤 TNP-470 は TAM 刺激性 MT2 腫瘍の増殖を有意に抑制した。腫瘍細胞の apoptosis を誘導し、腫瘍内 VEGF 濃度を低下させることが認められた。

ヌードマウス可移植性 MDA-MB-231 腫瘍に対する UFT と TNP-470 の併用療法

UFT と TNP-470 の併用療法は ER 陰性 MDA-MB-231 腫瘍に対して有効であつた。

以上の実験結果より、OK-432 による TAM の治療効果増強または持続の可能性が示唆された。また、閉経前患者に対する TAM 投与の限界と治療法の工夫が示された。さらに、血管新生阻害剤は、単剤または化学療法との併用により TAM 耐性あるいはホルモン非依存性乳癌に対する新しい治療戦略になりうることを示された。