News Release

金沢大学 KANAZAWA UNIVERSITY　NanoLSI WPI KANAZAWA UNIVERSITY　wpi World Premier International Research Center Initiative

令和８年３月４日

各報道機関文教担当記者　　様

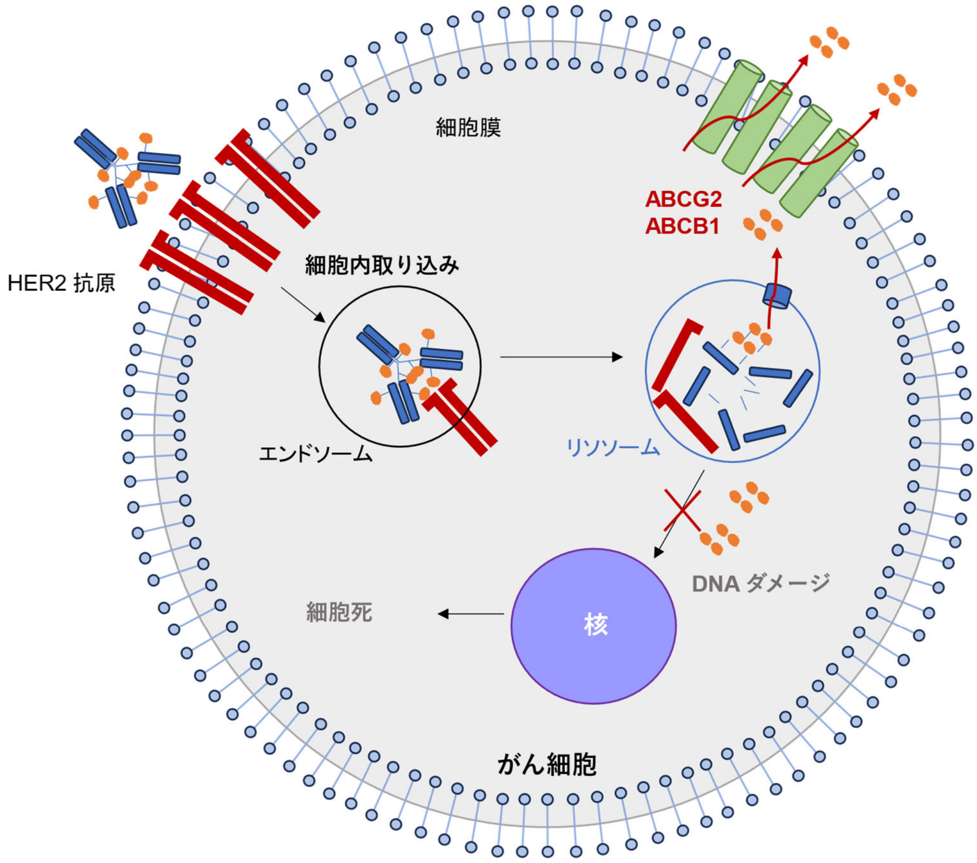
抗体薬物複合体の耐性メカニズムを解明

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学の矢野聖二教授、医薬保健学総合研究科の村瀬裕哉特任助教、医薬保健研究域医学系消化管外科学／乳腺外科学の稲木紀幸教授らの共同研究グループは、HER2（※1）を標的とする抗体薬物複合体（Antibody-drug conjugate: ADC）（※2）である**トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）（※3）の治療中に生じる「薬剤が効かなくなる現象（獲得耐性）」について、がん細胞が薬剤を細胞外へ排出する仕組みが主要因の一つであることを明らかにしました。**

ADC は、標的抗原に結合する抗体に細胞傷害性を持つ抗がん薬（ペイロード）をリンカーで結合させた薬剤であり、T-DXd は HER2 を標的とする抗体に、強力な抗がん作用をもつエキサテカン誘導体（DXd）（※4）をペイロードに搭載しています。ADC は高い治療効果を示す一方で、その複雑な構造に基づく耐性の分子機構は十分に解明されていませんでした。

本研究では、T-DXd に対する耐性メカニズムを、「標的抗原に関連する耐性機序」、「細胞内取り込みの低下による耐性機序」、「リソソームの機能障害」、「ペイロードに関連する耐性機序」の 4 つに分類し、耐性克服の道筋を検証しました。HER2 陽性胃がん細胞株（N87）と肺がん細胞株（Calu-3）を用いた *in vivo*（※5）モデルでは、標的抗原の発現の低下や T-DXd の細胞内取り込みの低下、リソソームの機能障害は認められませんでした。一方で、薬剤排出に関与する ABC トランスポーター（ABCG2/ABCB1）（※6）の発現が増加することで DXd の抗がん効果が減弱することが示されました。さらに、ABC トランスポーター阻害薬との併用や**エリブリン（※7）をペイロードに搭載した新規 HER2-ADC BB1701（Bliss Bio）が、ABCG2 高発現の T-DXd 耐性モデルに対しても有効であることを示しました。**本研究成果は、T-DXd の耐性メカニズムに ABC トランスポーターが重要な役割を果たしていることを明らかにした報告であり、次世代の ADC の開発や治療シークエンスの最適化へつながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 1 月 27 日に日本癌学会機関誌『*Cancer Science*』にオンライン掲載されました。



T-DXd耐性のメカニズム: ABCG2/ABCB1によるDXd排出

【研究の背景】

抗体薬物複合体（ADC）は、がん細胞表面に結合する抗体に、強力な抗がん薬（ペイロード）をリンカーで結合させることで、薬剤をがん細胞へ選択的に送り届ける治療薬です(図 1)。分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、二重特異性抗体などと並び、近年のがん治療を大きく進展させた治療モダリティの一つとして注目されています。HER2 を標的とする ADC であるトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)は、HER2 陽性の胃がんや乳がん、HER2 遺伝子変異を有する非小細胞肺がんでの有効性が示され、治療選択肢を大きく広げました。しかし臨床現場では、治療が奏効した後でも、時間の経過とともに薬が効きにくくなる「獲得耐性」が生じ、効果が持続しないことが課題となっています。ADC は「抗体」「リンカー」「ペイロード」からなる複雑な構造を持つため、ADC の薬剤耐性はいくつかの異なるメカニズムによって発生すると考えられています。実際、T-DXd ではこれまでに、HER2 発現の低下が耐性要因の一つとして示唆されてきました。一方で、**“HER2 発現が保たれているのにもかかわらず T-DXd**

<u>が効かなくなる症例が存在するのはなぜか？”</u>、その分子機構は十分に明らかにされていませんでした。

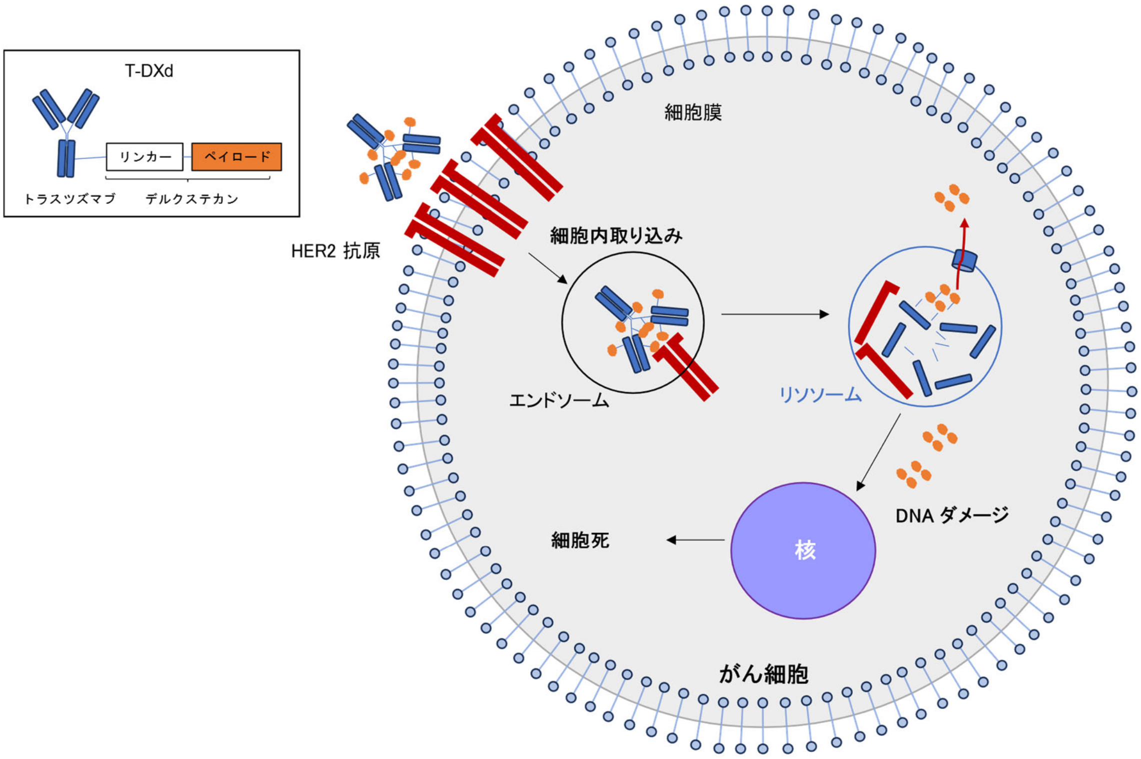


図1、T-DXdの作用機序

【研究成果の概要】

本研究では、T-DXd に対する耐性の主要なメカニズムを、「標的抗原に関連する耐性機序」、「細胞内取り込みの低下による耐性機序」、「リソソームの機能障害」、「ペイロードに関連する耐性機序」の 4 つに分類し、耐性克服の道筋を検証しました。

1）胃がん・肺がんで「T-DXd 耐性モデル」を作製

・胃がんモデル：HER2 増幅胃がん細胞（N87）をマウスの皮下に移植し、T-DXd を繰り返し投与しました。再増殖した腫瘍から獲得耐性細胞（N87 AR）を樹立しました（図 2 A、B）。

・肺がんモデル：HER2 増幅肺がん細胞（Calu-3）をマウスの髄膜に移植し、T-DXd を繰り返し投与しました。再増殖した細胞から、獲得耐性細胞（Calu-3 AR）を樹立しました　（図 2　C、D）。

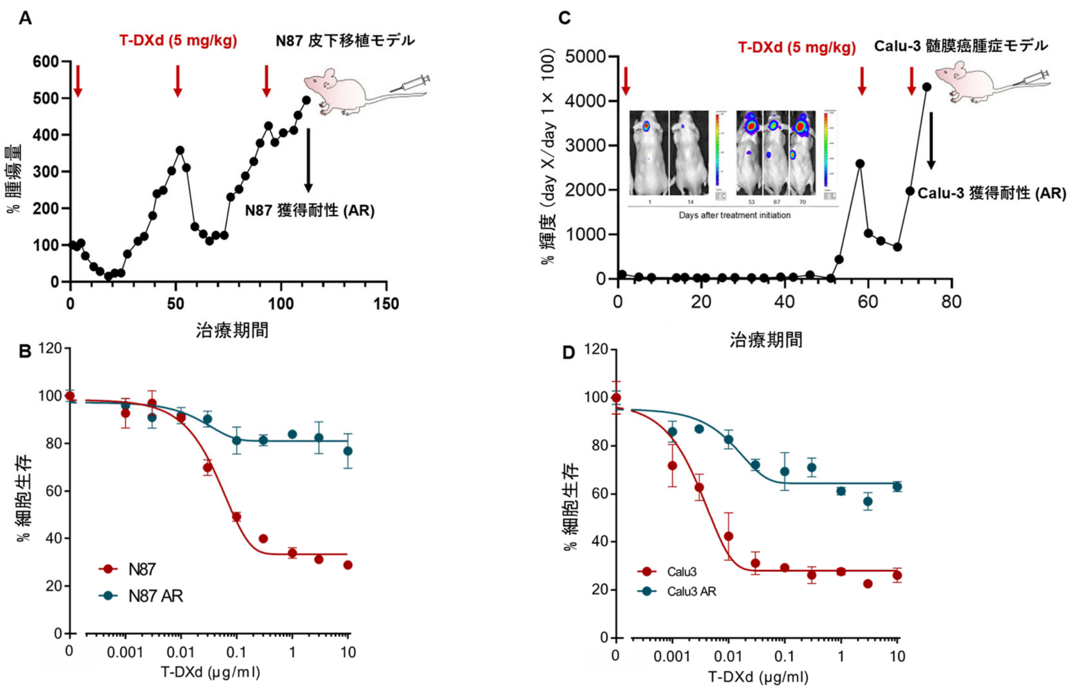


図2、T-DXd耐性細胞の樹立し、T-DXd耐性であることを示した

2） 耐性の鍵は「ペイロード排出（薬剤排出ポンプ）」

・耐性細胞 では、HER2 発現と HER2 依存性が保たれており、蛍光標識した T-DXd を用いたライブセルイメージング解析から、抗体部分の細胞内取り込みと初期輸送が維持されていました。

・耐性細胞は T-DXd だけでなく、ペイロードであるエキサテカン誘導体（DXd）や同系統のトポイソメラーゼ I 阻害薬である SN-38 にも交差耐性を示しました。

・網羅的な RNA 解析の結果、胃がん耐性モデル（N87 AR）で ABCG2（図 3A）、肺がん耐性モデル（Calu-3 AR） で ABCB1（図 3B）の発現がそれぞれ上昇しており、タンパク質レベルでも発現の増加を確認しました図 3C、D）。ABCG2 および ABCB1 はいずれも、薬剤を細胞外へ汲み出す「薬剤排出ポンプ」として知られています。

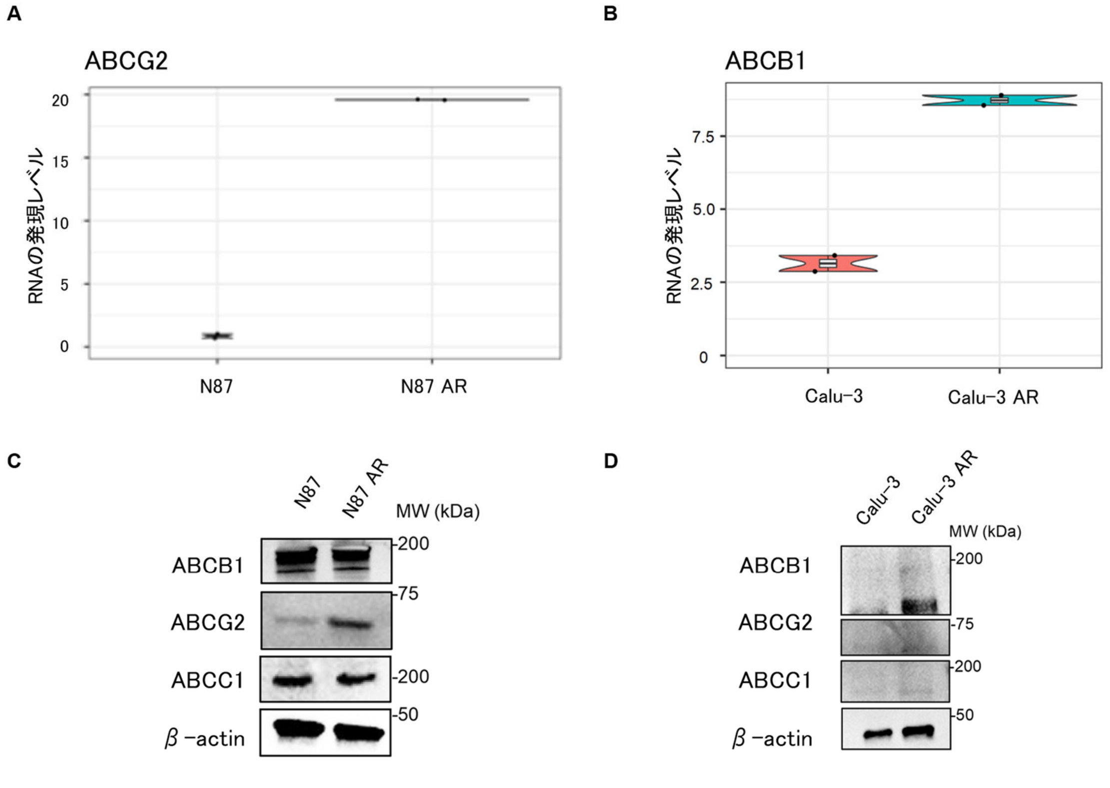


図3、N87ではABCG2，Calu3ではABCB1の発現の上昇を認めた

3）因果関係の実証：**ABCG2/ABCB1** を抑えると **T-DXd** の感受性が回復

・siRNA による ABCG2（胃がん）または ABCB1（肺がん）のノックダウンにより、T-DXd に対する感受性が回復しました。さらに、ABCG2/ABCB1 阻害剤の併用でも、耐性が克服されることを *in vitro* および *in vivo* の両方克服されることが確認されました。（ABCG2 阻害薬：Ko143/KS176、ABCB1 阻害薬：tariquidar/verapamil）（図 4A、B）。

4）耐性克服戦略：ペイロードを変えた新規 **HER2-ADC** の有効性

・耐性がペイロードの排出で起きるなら、別のペイロードを搭載した ADC へ切り替える戦略が有効であると考えられます。本研究では、エリブリンをペイロードとする新規 HER2-ADC BB1701（Bliss bio）が、ABCG2 高発現で T-DXd 耐性となった胃がんモデル（N87 AR）で、*in vitro* および *in vivo* で抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました（図 4D）。

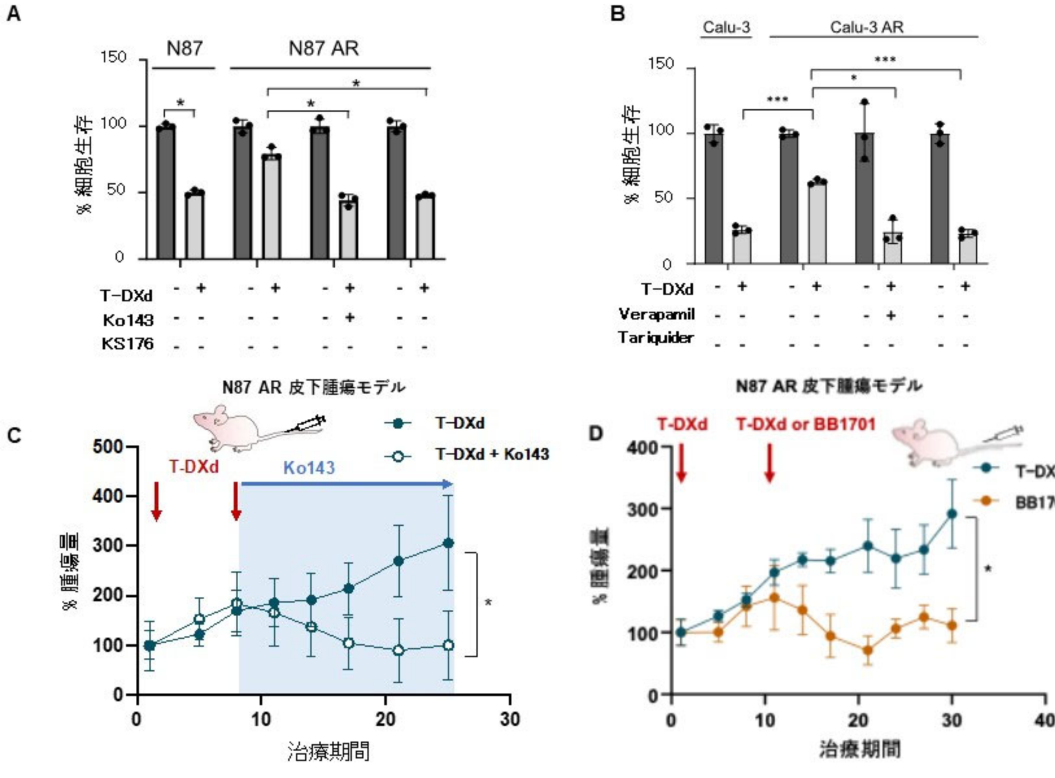


図4 A、B）N87ARではABCG2阻害薬(Ko143、KS176 5 μM)，Calu3ではABCB1阻害薬(Verapamil、Tariquider 5 μM)の併用で感受性の回復を確認した。
C）*in vivo*においてもKo143（30mg/kg)の併用でT-DXdの感受性が回復した($p < 0.05$)。
D）BB1701(5mg/kg)がN87ARに奏効した（$p < 0.001$)。

【今後の展開】

本研究成果は、T-DXd に対する耐性をペイロードの排出（ABCG2/ABCB1）という視点から評価する重要性を示します。多くの細胞傷害性抗がん薬は、いずれかの ABC トランスポーターの基質であることが知られており、**バイオマーカーに基づく"ペイロード選択の実装"**が今後の治療戦略として期待されます。すなわち、HER2 発現が保たれているにもかかわらず T-DXd の効果が低下した症例では、腫瘍組織中の **ABCG2/ABCB1 発現**を評価することで、それらの基質となる薬剤を避けるなど、耐性機序に応じた ADC の選択や治療シークエンスの最適化につながる可能性があります。

本研究は、JSPS 科研費（23K27609、代表： 矢野聖二）および Bliss Biopharmaceutical（Hangzhou）Co. Ltd.の助成を受けて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名：*Cancer Science*

論文名：Therapeutic Strategies to Overcome Payload Resistance of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Positive Cancers
（HER2 陽性がんにおけるトラスツズマブ デルクステカンのペイロード耐性を克服するための治療戦略）

著者名：Murase Y, Nanjo S, Arai S, Kondo S, Koba H, Liu Y, Fukuda K, Sato S, Kinoshita J, Inaki N, Ueda T, Nomura S, Tambo Y, Shimizu T, Horie M, Maeda D, Wong RW, Hosomichi K, Kobayashi T, Watanabe S, Yamamura K, Ohkura N, Abo M, Yano S.

（村瀬裕哉、南條成輝、新井祥子、近藤颯太、木場隼人、Liu Yifeng、福田康二、佐藤成樹、木下淳、稲木紀幸、上田宰、野村俊一、丹保裕一、清水崇弘、堀江真史、前田大地、Wong Richard W、細道一善、古林崇史、渡辺知志、山村健太、大倉徳之、阿保未来、矢野聖二）

掲載日時：2026 年 1 月 27 日（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1111/cas.70319

【用語説明】

※1　HER2

HER2（Human Epidermal growth factor Receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2）は、細胞膜上に存在する受容体型のタンパク質（受容体チロシンキナーゼ）です。ERBB2 遺伝子の増幅などにより HER2 が過剰に発現すると、がんの増殖に関与することがあり、乳がん、胃がんなどで重要な治療標的となっています。

※2　抗体薬物複合体（ADC）

抗体薬物複合体（Antibody-drug conjugate：ADC）は、がん細胞に結合する抗体に、強力な細胞傷害性抗がん薬（ペイロード）をリンカーで結合させた薬剤です。標的分子を発現するがん細胞へ薬剤を選択的に届けることを狙いとする治療薬です。

※3　トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）

トラスツズマブ デルクステカン（Trastuzumab deruxtecan：T-DXd）は、HER2 を標的とする抗体（トラスツズマブ）に、ペイロードとしてデルクステカン（DXd）を結合させた HER2 標的 ADC です。HER2 陽性の複数のがん種で治療に用いられています。

※4　エキサテカン誘導体（DXd）

DXd（デルクステカン）は、T-DXd に搭載されている細胞傷害性抗がん薬（ペイロード）で、エキサテカン（exatecan）を基にした誘導体です。主にトポイソメラーゼⅠ（TOP1）阻害を介して DNA に障害を与え、がん細胞死を誘導します。

※5　*in vivo*（生体内実験）

生体（動物個体など）の中で行う実験。対して *in vitro* は培養細胞など試験管内で行う実験。

※6　ABC トランスポーター（ABCG2/ABCB1）
　ABC トランスポーター（ATP-binding cassette transporter）は、ATP のエネルギーを使って細胞内の物質を細胞外へ汲み出す膜タンパク質群です。ABCG2（BCRP）や ABCB1（P-glycoprotein/MDR1）は、抗がん薬を細胞外へ排出することで薬剤抵抗性（多剤耐性）に関与することが知られています。

※7　エリブリン
　エリブリンは、微小管の働きを阻害して細胞分裂を妨げる抗微小管薬（細胞傷害性抗がん薬）です。乳がんなどで使用される薬剤で、ADC のペイロードとして用いられる場合もあります。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること
　金沢大学医薬保健研究域医学系　教授
　　矢野　聖二（やの　せいじ）
　　　TEL：076-265-2757
　　　E-mail：syano@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当
　金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係
　　山田　里奈（やまだ　りな）
　　　TEL：076-265-2109
　　　E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp