

29-0402 W118-2

抗がん剤ゲフィチニブ高感受性および低感受性非小細胞肺癌株に対する抗 EGF 受容体抗体の作用

○伊藤 文昭¹, 前川 麻里¹, 瀧野 純一¹, 藩守 一朗¹, 西尾 和人², 大坪 正史³, 清水 信義³ (¹摂南大薬,²国立がんセ研,³慶應大医)

[目的] 肺がんやグリオーマなど多数のがんで上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子の変異や増幅が起きている。これら EGFR の異常はがん化の一つの原因と考えられており、EGFR を介したシグナル伝達を遮断するチロシンキナーゼ阻害剤や抗 EGFR モノクローナル抗体は新しいタイプの抗がん剤として注目されている。本研究では、抗 EGFR モノクローナル抗体の抗がん剤としての作用機構を知る目的で、EGFR のチロシンキナーゼを特異的に阻害するゲフィチニブ (イレッサ) に対して高感受性と低感受性の非小細胞肺癌株を用いて、マウス抗ヒト EGFR モノクローナル抗体 B4G7 の作用を解析した。[方法と結果] EGFR の 1173 番目のチロシン残基のリン酸化を特異的に認識する抗体を用いた Western Blotting 法により EGFR のリン酸化を調べた。EGF 非存在下において、高感受性細胞株では EGFR のリン酸化が見られたが、低感受性細胞株では観察されなかった。免疫組織化学を用いて EGFR の局在を調べると、高感受性細胞株では細胞膜だけでなく細胞内小胞にも局在が認められたが、低感受性細胞株では細胞膜に限局して存在していた。これらの性質を示す細胞株に対する抗 EGFR モノクローナル抗体 B4G7 の作用を調べると、B4G7 は高感受性細胞株では細胞内に取込まれ、EGFR のダウンレギュレーションを引き起こしたが、低感受性細胞株では B4G7 の細胞内取込みも EGFR のダウンレギュレーションも見られなかった。[考察] ゲフィチニブ高感受性のがん細胞株に対して、B4G7 は EGFR をダウンレギュレーションさせることにより抗がん作用を発揮する可能性が考えられる。作用機構の異なるゲフィチニブと抗 EGFR モノクローナル抗体の併用はがん治療の一つの選択肢として期待される。