

29amC-150

上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤耐性機構における転写因子 FOXO1 の役割

○渡瀬 友貴¹, 新崎 さや乃¹, 東覺 知映¹, Vietanh HO¹, 竹内 健治¹, 伊藤 文昭¹
(¹摂南大薬)

【目的】非小細胞肺がんの多くで上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼドメインに5アミノ酸の欠損やL858Rなどの変異が起こっており、EGFRは恒常的に活性化している。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)ゲフィチニブは、EGFRチロシンキナーゼ活性を阻害することでアポトーシスを誘導し抗がん作用を示すことから、手術不能または再発した非小細胞肺がんに対して有効な分子標的薬として用いられている。しかし、長期服用によりTKIに耐性となることが治療上の問題となっている。私たちは、EGFR-TKIによるアポトーシス誘導にはBcl-2ファミリー分子Bimの発現誘導が関与し、その発現が転写因子FOXO1により制御されていることを報告している。今回、私たちが単離したTKI耐性細胞を用い、Bimの発現とその発現を制御している転写因子FOXO1の発現を比較し、耐性獲得機構の解明を試みた。【方法】EGFR-TKI AG1478に感受性の非小細胞肺がん細胞PC-9から限界希釈法によりクローニングしたPC-B6細胞と、PC-B6細胞をAG1478(500 nM)で長期間処理することにより得た耐性細胞(AYAKO-3、4、5)を使用した。それらの細胞にAG1478(500 nM)を加え一定時間経過後、細胞をLysis Bufferで可溶化しWestern blotting法によりBimとFOXO1の発現量を比較した。【結果・考察】Bimの発現量は、感受性細胞であるPC-B6細胞ではAG1478処理により顕著に増加したが、耐性細胞であるAYAKO-3、4、5細胞では増加は見られなかった。また、PC-B6細胞ではAG1478処理によりFOXO1量の顕著な増加が起きたが、AYAKO-3、4、5細胞では発現増加は見られなかった。以上の結果よりFOXO1が誘導されずBimの発現量の増加が起こらないことが、EGFR-TKIに対する耐性の獲得に関与していることが考えられた。