

# 30amL-026

非小細胞肺癌に対する新たな治療標的としての protein kinase C $\eta$

○大場 基<sup>1</sup>, 外谷 衣都子<sup>1</sup>, 山岡 利光<sup>1</sup>, 大森 亨<sup>1</sup>, 佐々木 康綱<sup>1,2</sup> (1昭和大腫瘍分子研, 2昭和大腫瘍内科)

【目的】上皮増殖因子受容体阻害剤(EGFR-TKI)に耐性を獲得した進行性肺癌患者に対する効果的な分子標的治療法の確立は、極めて重要な課題である。EGFR-TKI に対する獲得耐性は、主に EGFR の二次的変異と HGF-MET バイパス経路の惹起に起因するため、これらのシグナルを同時に阻害する分子標的治療法が望まれる。本研究では、protein kinase C $\eta$  (PKC $\eta$ )の遺伝子発現抑制によって、EGFR/MET 両シグナルを阻害可能であることを報告する。

【方法・結果】PKC $\eta$ は、正常組織においては扁平上皮組織、特に分裂能を失った分化層特異的に発現する C キナーゼである。しかしながら、非小細胞肺癌(NSCLC)では PKC $\eta$ の発現が腫瘍の悪性度に比例して増加し、予後との強い相関関係が示されている。そこで、複数の NSCLC 細胞株に PKC $\eta$  特異的 shRNA を導入し、ノックダウンしたところ、その増殖が抑制され、特に活性型 EGFR 変異を有する gefitinib 高感受性細胞:PC9 に著しいアポトーシスが誘導された。一方、正常気管支上皮細胞 BEAS-2B の増殖には影響を及ぼさなかった。興味深いことに、gefitinib 獲得耐性 PC9 変異株(Met 遺伝子増幅株)PC9-Met200, PC9-Met1000 や、T790M 変異を持つ gefitinib 非感受性細胞:NCI-H1975 の増殖も、PKC $\eta$ ノックダウンにより著明に抑制された。その原因として、EGFR, Met 蛋白質の endocytosis 促進と recycling 阻害を介した発現抑制が考えられた。

【考察】以上の結果から、PKC $\eta$ の発現・活性抑制によって、NSCLC 細胞特異的に EGFRと Met シグナルを同時に遮断することが可能であり、EGFR-TKI に感受性を失った NSCLC 細胞にもアポトーシスを誘導し、増殖抑制効果が得られると考えた。