

27P-am02S

非小細胞肺癌における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の耐性化機構の解明に向けた検討

○林 穎¹, 東阪 和馬^{1,2}, 新谷 拓也^{1,3}, 花室 紗知代¹, 芳賀 優弥¹, 前田 真一郎¹, 長野 一也¹, 藤尾 慈¹, 堤 康央^{1,4} (¹阪大院薬, ²阪大院医, ³阪大病院, ⁴阪大 MEI セ)

【背景・目的】非小細胞肺癌には、細胞表面に存在する上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子に変異があるタイプのがん種が知られている。EGFR 遺伝子に変異が生じることで、チロシンキナーゼが異常な活性を示し、がん細胞の増殖につながる事が明らかとされている。従って現在、このような変異をもつ非小細胞肺癌に対しては、チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)による治療法が適用されているものの、EGFR-TKI により劇的な治療効果が得られた症例でも、数年後にはほぼ例外無く耐性を獲得し、再発してしまうことが問題とされている。この点、これまでに我々は、EGFR-TKI に対する耐性獲得機序の解明に向け、EGFR-TKI 感受性細胞株であるPC9、および耐性化細胞株であるPC9/ERから抽出した蛋白質に対するプロテオーム解析の実施により、ホルモン受容体関連分子 X が耐性株において発現上昇することを見出してきた(第 137 年会にて報告)。そこで本検討では、X の EGFR-TKI 耐性化への関与と、その役割について追究した。

【方法・結果・考察】まず、X の耐性化への関与を評価するため、siRNA を用いてノックダウンした際の、各細胞における EGFR-TKI 感受性を wst-8 アッセイにより評価した。その結果、X をノックダウンすることで、PC9/ER の EGFR-TKI 感受性が充進し、その変化は、特に EGFR-TKI 低濃度域で顕著であることが明らかとなった。さらに、X の阻害剤を処置した場合においても、PC9/ER における EGFR-TKI 感受性が顕著に充進することが示され、X が耐性化に関与することが示唆された。一方で、X に対する siRNA や阻害剤を処置した細胞における、X に関わる EGFR 下流シグナル分子(Akt, ERK など)の活性を評価したところ、従来までの報告とは異なり、活性化が抑制されないことが示された。そこで現在、X に関わる他の下流シグナルへの影響解析を進めることで、EGFR-TKI に対する耐性獲得機序の解明を試みている。