

21J-am02S

エルロチニブ耐性化機構における PGRMC1 の機能解析

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

【背景・目的】上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子に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。しかし、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ものの、耐性化獲得の分子メカニズムを完全に解明するには至っていない。この点、昨年の本会において我々は、EGFR-TKI の一つであるエルロチニブに対する耐性獲得に、EGFR と複合体を形成する PGRMC1 が関与することを明らかとしてきた。一方で、複合体形成に伴う下流シグナル伝達機序については、未だ情報に乏しい。そこで本検討では、PGRMC1 や EGFR の下流シグナルに着目し、肺癌における PGRMC1 が耐性獲得機構における分子メカニズムについて追究した。

【方法・結果・考察】まず、がん増殖との係りが知られている Wnt/ β -catenin 経路に着目し、PGRMC1 阻害剤である AG-205 とエルロチニブを併用した際の、 β -catenin の変動をウエスタンブロット法により評価した。その結果、エルロチニブ耐性化細胞株である PC9/ER において、エルロチニブを処置することで、 β -catenin の発現量が上昇したものの、AG-205 添加により β -catenin の発現量が減少することが示された。そこで、Wnt/ β -catenin 経路の耐性化への寄与を評価するため、 β -catenin 阻害剤である XAV-939 とエルロチニブとの併用による細胞障害性を解析した。その結果、XAV-939 とエルロチニブの併用により、PC9/ER における生存率が有意に減少することが示された。従って、PGRMC1 が Wnt/ β -catenin 経路を介し、エルロチニブ耐性化に関与することが示唆された。現在、より詳細な分子機序を明らかとするため、 β -TrCP をはじめとした、Wnt/ β -catenin 経路の制御因子への影響について評価を進めている。