

23J-pm15S

エキソーム解析手法を用いた nicotinamide phosphoribosyltransferase 阻害剤に対するがん耐性機構の解明

○荻野 暢子^{1,2}, 佐藤 聡¹, 内海 文彰², 田沼 靖一³ (¹東京理大薬・生化学, ²東京理大薬・遺伝子制御学, ³東京理大総研院・ゲノム創薬科学)

[目的]がん細胞の NAD⁺ 生合成は、nicotinamide (NAM) を NAM mononucleotide に変換するサルベージ経路の律速酵素である NAM phosphoribosyltransferase (NAMPT) に依存していることから、NAMPT はがん分子標的として注目されており、これまでに FK866、CHS-828 などの特異的阻害剤が開発されている。我々は、NAMPT 阻害剤に対するがん細胞の耐性機構を明らかにするために、FK866 耐性ヒト大腸がん細胞株 HCT116 細胞 (HCT116R^{FK866}) を HCT116 細胞から樹立し、その耐性機構の解析を行なっている。

[方法]感受性株 HCT116 細胞と耐性株 HCT116R^{FK866} 細胞からそれぞれゲノム DNA を抽出して、エクソン領域の回収と濃縮を行い、Illumina 社 HiSeq4000 を用いてシーケンス及びデータ解析を行った。また、これら両細胞株の 5-fluorouracil (5-FU)、cisplatin、 γ 線照射に対する感受性を、コロニー形成能を指標に評価した。[結果及び考察]エキソーム解析の結果、HCT116R^{FK866} 細胞では、NAMPT に H191R のミスセンス変異が存在することが分かった。また、これら両細胞間では薬物排出に関連する ABC トランスポーター、DNA 修復に関連する遺伝子に異なる変異があることが明らかになった。そこで、既存抗がん剤の 5-FU、cisplatin、または γ 線照射に対する感受性を調べたところ、感受性株に比べて FK866 耐性株の方がこれらの抗がん剤および γ 線に高感受性化していることがわかった。これらの知見は、がん細胞が NAMPT 阻害剤に耐性化する過程で生じた遺伝的変化が、結果的に既存抗がん剤および放射線に高感受性化させてしまうことを示唆している。本研究から、NAMPT 阻害剤を用いたがんの化学療法は、5-FU、cisplatin などの既存抗がん剤、および放射線との併用が耐性回避の点で有効であると考えられる。