

## Activation of ERK1/2 Causes Pazopanib Resistance via Downregulation of DUSP6 in Synovial Sarcoma Cells

横山, 信彦

<https://doi.org/10.15017/1866260>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © The Author(s) 2017. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名：横山 信彦

論 文 名：Activation of ERK1/2 Causes Pazopanib Resistance via Downregulation of  
*DUSP6* in Synovial Sarcoma Cells

( 滑膜肉腫細胞株において *DUSP6* の発現抑制を介した ERK1/2 の  
活性化はパゾパニブ耐性の誘因となる)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

滑膜肉腫は高悪性度の間葉系悪性腫瘍であり、集学的治療を行うにも関わらず生命予後は比較的不良である。マルチキナーゼ阻害薬であるパゾパニブが進行性の滑膜肉腫症例に対してしばしば投与されるが、ほとんどの症例においては最終的にパゾパニブへの耐性が生じる。本研究では滑膜肉腫におけるパゾパニブへの獲得耐性メカニズムを検討した。

パゾパニブへの獲得耐性を分析するため、2種類の滑膜肉腫細胞株である SY0-1、HS-SY-II を用い、パゾパニブの濃度を漸増し、20 $\mu$ M まで多段階に選別を行った。SY0-1 は *in vivo* でも使用した。そして、パゾパニブ獲得耐性メカニズムの同定のため、樹立されたパゾパニブ耐性株を用いて研究した。

樹立されたパゾパニブ耐性株は ERK1/2 のリン酸化が亢進し、細胞周期回転と増殖の亢進を認め、また *in vitro*、*in vivo* の両者において MEK1/2 阻害薬であるトラメチニブに対する感受性が親株よりも高かった。さらに、少量のトラメチニブを加えることで、パゾパニブ耐性は部分的に減弱した。耐性株では、dual specificity phosphatase 6 (*DUSP6*) の発現が抑制されていた。親株の HS-SY-II において *DUSP6* の発現を阻害すると、細胞増殖の亢進とパゾパニブ耐性が生じ、パゾパニブの獲得耐性が部分的に再現された。

滑膜肉腫におけるパゾパニブ獲得耐性には *DUSP6* の発現抑制を介した ERK1/2 の活性化が関与していた。パゾパニブと MEK 阻害薬の併用は滑膜肉腫においてパゾパニブ耐性を克服する有望な治療戦略となりうる。