

CD44 variant-dependent regulation of redox balance in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: A target for treatment

土屋（河野）裕子

<https://hdl.handle.net/2324/1931766>

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：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：土屋（河野）裕子

論文名：**CD44 variant-dependent regulation of redox balance in *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer: A target for treatment**

(*EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における CD44 バリエーション依存性のレドックスバランス制御：CD44v を標的とした治療戦略)

区分：甲

論文内容の要旨

癌細胞のレドックスバランス制御は、癌の進行や化学療法の抵抗性に関する重要な因子であり、癌遺伝子は活性酸素 (Reactive oxygen species; ROS) を産生することがこれまでに示されている。非小細胞肺癌において、上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子の活性型変異はドライバー遺伝子として知られているが、*EGFR* 遺伝子変異によるリガンド非依存性の *EGFR* シグナルが ROS 産生を引き起こすかは分かっていない。

本研究で、活性型 *EGFR* 遺伝子変異を導入した細胞では、ROS 濃度の上昇が見られ、*EGFR* 遺伝子変異によるリガンド非依存性の *EGFR* シグナルが ROS 産生に関連することを示した。しかし、*EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株では、定常状態の ROS 濃度が低いものがあり、何らかのレドックス適応の機序が働いていると考えられたが、本研究では、定常 ROS 濃度と CD44v 発現が逆相関していた。CD44v はグルタチオン (GSH) 合成を介して、レドックスバランスの制御に関連していることが知られており、CD44 v 高発現 *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株では、CD44v が GSH 合成を促進し、ROS に対する防御能に寄与していることを示した。さらに、GSH 阻害剤で GSH を抑制すると、CD44 v 高発現 *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株で、特異的に著明な ROS 上昇が見られ、シスプラチンによる殺細胞効果が増強された。アンチオキシダントである *N*-acetyl-L-cysteine を投与すると、シスプラチンの増強効果は相殺され、GSH 阻害による ROS の上昇が、感受性増強に関与していることが示唆された。また、CD44v 発現を抑制すると、CD44v 低発現 *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株では、シスプラチンの殺細胞効果は不変であったが、CD44 v 高発現 *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株で特異的に、シスプラチンの殺細胞効果は増強された。

以上のように、CD44 v 高発現 *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌では、CD44v 発現はレドックス適応に関連していることを明らかにし、CD44v-GSH 機構が治療標的となる可能性を示した。

