

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）

(別紙様式2)

氏名	土屋(河野)裕子			
論文名	CD44 variant-dependent regulation of redox balance in <i>EGFR</i> mutation-positive non-small cell lung cancer: A target for treatment			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	前原 喜彦
	副査	九州大学	教授	赤司 浩一
	副査	九州大学	教授	康 東天

論文審査の結果の要旨

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; 以下 ROS)を産生する。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明らかではない。

本研究において、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。

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おり、CD44v 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、CD44v 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、CD44v 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。

以上のことから、CD44v 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。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容、及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。