

非小細胞肺癌の薬剤感受性に関する研究

日下部, 大樹

<https://hdl.handle.net/2324/4060102>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (臨床薬学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 日下部 大樹

論文題名 : 非小細胞肺癌の薬剤感受性に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年のがん治療戦略は、宿主と腫瘍の区別なく障害を与える殺細胞性の抗がん剤を用いた治療から、がん細胞に特徴的な分子を阻害する標的型治療へと変容している。標的型薬剤は分子標的薬と呼ばれ、その作用はがん細胞に特異的である。この際、効果的な抗腫瘍効果を得るためには適切な因子を阻害することが必要であり、治療の奏功率に直結する。一方、肺癌は日本におけるがんの中で最も死亡数が多く、その治療法の開発に向け、活発な研究が行われてきた。肺癌は組織型により、Small cell lung cancer (SCLC)と Non-small cell lung cancer (NSCLC)に区別され、特に NSCLC は種々の分子標的薬に感受性を示すことから、治療標的として注目されてきた。しかし、臨床においては、個々の腫瘍で生じる後天的または潜在的な薬剤耐性が治療効果を制限してしまうことがある。このことから、それぞれの患者に最適な治療の実現には、分子標的薬の感受性および耐性がどのような因子の影響を受けるかを精査し、その分子メカニズムを明確化する必要がある。そこで本研究では、NSCLC に対する分子標的薬治療の最適化に貢献するため、培養がん細胞株を用いて薬剤感受性差を説明する因子を調べることにした。

第1部では、活性型 Epidermal growth factor receptor (EGFR)変異陽性の NSCLC 細胞株における分子標的薬の薬剤耐性機序について検討した。活性型変異陽性の EGFR は NSCLC の約50%に観察される癌原遺伝子である。このことから、EGFR を標的とする研究がなされ、種々の EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)が開発された。しかしながら、多くの腫瘍は EGFR-TKI に対し耐性を獲得し、患者の予後を悪化させてしまう。また、最新の EGFR-TKI であるオシメルチニブに耐性を獲得した腫瘍に対し、現状で有効な治療法は確立されていない。

そこで本研究では、樹立したオシメルチニブ耐性株を用いた阻害剤および発現抑制の検討から、獲得耐性メカニズムとして CUB domain-containing protein 1 (CDCP1)-AXL/SRC/Akt 代替経路の活性化を明らかにした。耐性株で見られた CDCP1 や AXL の発現亢進は、EGFR-TKI 治療再発患者の腫瘍サンプルでも観察された。従って、本機序は臨床においても生じ、CDCP1 や AXL、SRC の阻害剤はこれら因子の活性化によるオシメルチニブ耐性を克服できる可能性を示した。

第2部では、活性型 KRAS 変異陽性の NSCLC 細胞株を用い、フェロトーシス誘導剤 (Ferroptosis inducers: FINs)の感受性評価およびその相関因子について調べた。

フェロトーシスは、近年提唱された脂質過酸化反応 (Lipid peroxidation: LPO)依存的な細胞死

機序であり、がん治療の応用に向けた研究が盛んに行われている。FINs は KRAS 変異陽性細胞に対する薬剤スクリーニングから発見されたことから、がん細胞特異的に細胞死を誘導できる新たな抗がん剤候補として期待されている。

一方近年、細胞株ごとに FINs に対する顕著な“感受性差”が見出され、その要因となる因子の探索も進められている。その中で Epithelial mesenchymal transition (EMT) Score は、消化器癌における FINs の感受性と優れた相関性を示したが、肺癌では相関性を示さなかった。従って、肺癌においては FINs 感受性差を説明する新たな因子を明らかにする必要がある。一方、過去の研究より、Lysophospholipid acyltransferases (LPLATs) によるリン脂質のリモデリングがフェロトーシス誘導に重要であること、抗酸化酵素による LPO の消去でフェロトーシスが抑制されることが報告されている。このことから、我々はこれらの関連因子が FINs の感受性差の要因になるのではないかと考え、FINs 感受性差を説明可能な因子の探索を目的とし、LPLATs と抗酸化酵素の一種である Aldehyde dehydrogenase (ALDH) の関与を調べた。

第 2 部第 2 章では、数種の NSCLC 細胞株を用い、その FINs 感受性と各 LPLATs との相関性を精査し、1-Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase (AGPAT5) と Lysocardiolipin Acyltransferase (LCLAT1) に着目した。さらに検討を進めたところ、これらの酵素は FINs の感受性低下を引き起こすリン脂質へのオレイン酸導入および多価不飽和脂肪酸量の減少に関与していることが分かった。両因子のうち、AGPAT5 の発現抑制は FINs 耐性細胞株である A549 株のフェロトーシス感受性を亢進させた。以上のことから本章では、AGPAT5 によるリン脂質組成変動がフェロトーシス耐性誘導に関与する可能性を示した。

次に、第 2 部第 3 章では、フェロトーシス誘導に関わる酸化脂質の消去酵素として、ALDH に着目した。ALDH には 19 種のファミリーが存在し、フェロトーシス感受性差との相関解析から、中でも ALDH3A1 が最も強い相関を示した。さらに、ALDH3A1 阻害剤添加により、フェロトーシス感受性が一部亢進されることを示した。本章では、ALDH3A1 による脂質由来アルデヒドの消去が、細胞株の潜在的なフェロトーシス耐性を形成している可能性を示した。

以上の研究成果から、第 2 部では、AGPAT5 を介したリン脂質の組成調節と ALDH3A1 による脂質由来アルデヒドの消去が、細胞株の潜在的なフェロトーシス耐性を形成している可能性を示した。

本研究を通じて、薬剤による獲得耐性とがん細胞株ごとの潜在的な耐性のメカニズムについて解析を行い、分子標的薬の感受性を説明できる可能性を示した。本研究成果は、分子標的薬の治療効果を予測するマーカー因子や、薬剤の効果を増強する新たな併用薬の開発への応用に期待できる。