

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		
論文名	非小細胞肺癌の薬剤感受性に関する研究		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 山田 健一
	副査	九州大学	教授 小柳 悟
	副査	九州大学	准教授 江頭 伸昭
	副査	九州大学	准教授 渡 公佑

論文審査の結果の要旨

肺癌の Non-small cell lung cancer (NSCLC)では、EGFR や KRAS 変異などの“がん遺伝子”が高頻度で出現する。このようながん特徴的な分子を標的とする薬剤は分子標的薬と呼ばれ、NSCLC 腫瘍に対し抗腫瘍効果を示してきた。しかし、個々の腫瘍で生じる後天的または潜在的な薬剤耐性は、治療効果を制限してしまうことがある。実際に、それぞれの NSCLC 患者においては、分子標的薬に対する“感受性差”が観察されており、この感受性差を生み出す機序の解明は、がん治療の発展に貢献できる可能性がある。

活性型変異陽性の Epidermal growth factor receptor (EGFR)は、東アジア人 NSCLC 患者の約 50 %に観察されるがん遺伝子である。これまで EGFR を標的とする研究がなされ、種々の EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)が開発されてきた。しかしながら、多くの腫瘍は EGFR-TKI 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おらず、克服治療の創出が望まれている。

一方、NSCLC の約 10 %に観察される活性型変異陽性の RAS も“がん遺伝子”であり、阻害標的として着目されている。しかし、RAS は直接標的とすることが難しい分子であり、臨床で有効な RAS 阻害剤は開発されていない。そこで、網羅的な化合物スクリーニングから、RAS を直接標的としない RSL-3 などのフェロトーシス誘導剤 (Ferroptosis inducers: FINs)が発見された。FINs により誘導されるフェロトーシスは、鉄依存的な脂質過酸化反応 (LPO: Lipid peroxidation)に制御される新規細胞死であり、がん治療への応用が期待されている。しかしながら、特に肺癌においては、細胞株ごとの FINs に対する顕著な感受性差が見られ、その要因については明らかにされていない。さらに、フェロトーシス誘導では、リン脂質の生合成を担うリゾリン脂質アシル転移酵素 (LPLAT)や、酸化脂質の消去因子であるアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH)の関与が推察されているが、各タンパク質ファミリーのどの因子がどのようにして FINs 感受性差に影響を与えているかについては検討の余地が残されていた。

以上の背景より本研究では、NSCLC の分子標的薬治療に貢献すべく、以下の検討を行った。

- 1) オシメルチニブの獲得耐性機序の解明
- 2) LPLAT によるリン脂質組成変動と FINs 感受性評価
- 3) FINs 耐性因子の探索と ALDH3A1 の FINs 感受性差への影響評価

1) について申請者は、活性型 EGFR 変異陽性の NSCLC 細胞株である H1975 株より、オシメルチニブ耐性株を樹立した。また、各種阻害剤を処理した際の薬剤感受性および下流シグナル因子の変動を親株と耐性株で比較することにより、耐性株が SRC/Akt 経路に依存していることを示した。さらに、SRC 活性化因子の探索を目的としたマイクロアレイ解析と得られた因子 (AXL, CUB domain-containing protein 1; CDCP1) の発現抑制実験から、オシメルチニブ耐性機序として AXL/CDCP1/SRC/Akt 経路の関与を明らかにした。

2) では、活性型 KRAS 変異陽性の NSCLC 細胞株の中でも、RSL-3 感受性の異なる A549 および Calu-1 株を用い、脂肪酸を処理した際の RSL-3 感受性評価およびリン脂質測定 (LC/MS/MS) から、アラキドン酸もしくはオレイン酸処理が、FINs への感受性とアラキドン酸含有リン脂質の割合を変動させることを示した。また、NSCLC 細胞株 4 株における、LPLAT mRNA 発現量と RSL-3 感受性曲線の AUC 値を用いた相関解析より見出した因子の発現抑制実験から、1-acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase 5 (AGPAT5) によるリン脂質組成調節と FINs 感受性差との関連を明らかにした。

3) では、Cancer therapeutics response portal データベースにおける肺癌細胞株 147 株の薬剤感受性 (481 種) と ALDH ファミリーの発現量相関解析から、ALDH3A1 は FINs 耐性に特徴的な因子であることを示した。さらに、阻害剤を用いた検討から、ALDH3A1 による酸化脂質の消去が FINs 耐性に寄与する可能性を示した。

以上、樹立した分子標的薬耐性株と親株もしくは、分子標的薬への感受性が異なる NSCLC 細胞株を用いた比較検討により見出した因子から、分子標的薬の感受性差を説明できる可能性を示した。本研究成果は、分子標的薬治療における耐性予測や、薬剤の効果を増強する新たな併用薬創出の一助となると期待できる。これらのことから、申請者は博士 (臨床薬学) の学位を授与するに相応しいと判断した。