九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Cytotoxic chemotherapeutic agents and the EGFR-TKI osimertinib induce calreticulin exposure in non-small cell lung cancer

古川, 里恵

https://hdl.handle.net/2324/4772303

出版情報：Kyushu University, 2021, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(C)2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

氏　名：　古川　里恵

論文名：　Cytotoxic chemotherapeutic agents and the EGFR-TKI osimertinib induce calreticulin exposure in non-small cell lung cancer

（殺細胞性抗癌剤及びEGFR-TKIオシメルチニブは非小細胞肺癌においてカルレティキュリンを細胞膜表面に誘導する）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者における免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ併用抗癌剤の相乗効果の一部には、細胞死の過程でdamage-associated molecular patterns (DAMPs) の放出で特徴づけられる免疫原性細胞死が関与しているかもしれない。しかし、殺細胞性抗癌剤やEGFRチロシンキナーゼ阻害薬のオシメルチニブが肺癌細胞にDAMPsを誘導するかは不明である。

そこで、殺細胞性抗癌剤（シスプラチン、カルボプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ペメトレキセド）とオシメルチニブが、NSCLC細胞株で細胞膜表面カルレティキュリン(Ecto-CRT)を誘導するかを調べた。その結果、NSCLC細胞株において、代謝拮抗薬と微小管阻害薬はプラチナ系抗癌剤より強くEcto-CRTおよびeIF2αのリン酸化を誘導した。殺細胞性抗癌剤により誘導されたEcto-CRTとアポトーシスに強い正の相関を認めた。抗腫瘍薬で誘導されたEcto-CRTは汎カスパーゼ阻害薬のZ-VAD-FMKにより減弱し、Ecto-CRT誘導にアポトーシスが関与することが示された。オシメルチニブも同様に、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC細胞株において、アポトーシスに伴いEcto-CRTを誘導した。また、ペメトレキセドもしくはドセタキセル（n=16）、オシメルチニブ（n=9）で治療中のNSCLC患者における血漿中可溶性カルレティキュリンを測定すると、治療後に血漿中sCRTの上昇を認めた。

代謝拮抗薬、微小管阻害薬、オシメルチニブは、NSCL細胞のEcto-CRTとNSCLC患者血漿中の可溶性カルレティキュリンを誘導していたことから、これらの薬剤が免疫チェックポイント阻害薬との併用療法における抗腫瘍免疫の促進に有効である可能性が示唆された。