

論文内容要旨

Enhanced gefitinib-induced repression of the epidermal growth factor receptor pathway by ataxia telangiectasia-mutated kinase inhibition in non-small-cell lung cancer cells

(ATM キナーゼ阻害剤は非小細胞肺癌における gefitinib による EGFR 経路抑制を増強する)

Cancer Science, 2016.

主指導教員：岡田 守人教授

(原爆放射線医学研究所 腫瘍外科学)

副指導教員：田代 聡教授

(原爆放射線医学研究所 細胞修復制御)

副指導教員：宮田 義浩准教授

(原爆放射線医学研究所 腫瘍外科学)

三隅 啓三

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) は、細胞の分化や増殖をもたらすチロシンキナーゼ型受容体である。非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer : NSCLC) では、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が EGFR 遺伝子変異により恒常的に活性化された EGFR 経路を抑制し、劇的に NSCLC 症例の予後を改善することが知られている。しかし、遺伝子変異などによる EGFR-TKIs への耐性化などの問題が指摘されている。NSCLC 症例の予後をさらに改善するため、EGFR への親和性を高めた次世代 EGFR-TKI の開発や化学療法との併用による耐性の克服が試みられている。一方、EGFR 経路下流に存在する Akt は、DNA 損傷応答シグナル伝達経路の重要なリン酸キナーゼである Ataxia telangiectasia-mutated (ATM) によってもリン酸化され活性化することが報告されている。そこで我々は、EGFR-TKI の抗腫瘍効果の増強するため、EGFR 経路と ATM によるシグナル伝達経路のクロストークについて検討した。

NSCLC 細胞株 9 種について、代表的な EGFR-TKI である gefitinib と ATM キナーゼ阻害薬 KU55933 をそれぞれ単独および併用処理し比較検討したところ、EGFR 遺伝子変異を持つ細胞株 PC-9 と HCC827 では両薬剤の併用による相乗的な細胞増殖抑制効果とアポトーシスの増加が見出された。一方で、EGFR 遺伝子変異を持たない Calu-6、VMRC-LCD 等 7 種の細胞株では同様の効果は認められなかった。EGFR 遺伝子変異をもつ NSCLC 細胞株では、KU55933 が gefitinib による EGFR およびその下流のリン酸化抑制によるシグナル伝達阻害を増強することが明らかになった。さらに、EGFR 遺伝子変異をもつ NSCLC 細胞株では、KU55933 が単独で EGFR の負の制御因子 Mig-6 の発現を増強させるだけでなく、gefitinib との併用により gefitinib 単独投与時より Mig-6 の発現を増強することが明らかになった。

以上より、ATM キナーゼ阻害薬が EGFR-TKI による細胞増殖抑制効果やアポトーシス誘導を増強することが新たに明らかにされた。この ATM キナーゼ阻害薬による EGFR-TKI の抗腫瘍効果増強の分子機構としては、ATM キナーゼ阻害薬が EGFR の負の制御因子である Mig-6 の発現を亢進させることで、EGFR およびその下流の因子の EGFR-TKI によるリン酸化活性抑

制を増強させている可能性が示唆された。今後のより詳細な EGFR-TKI とさまざまな ATM キナーゼ阻害薬の併用効果の検討が、EGFR 遺伝子変異を持つ NSCLC 症例の新しい治療法の開発につながることを期待される。