

# Hypoxia Increases Gefitinib-Resistant Lung Cancer Stem Cells through the Activation of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村上, 朗子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001371">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001371</a>

順天堂大学 博士(医学)

氏名 村上 朗子

論文題名 Hypoxia Increases Gefitinib-Resistant Lung Cancer Stem Cells through the Activation of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

(低酸素環境は、上皮成長因子遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌において、インスリン様成長因子受容体1を活性化することにより、ゲフィチニブ耐性の幹細胞性を有する集団を増加させる)

論文内容の要旨

【背景・目的】近年、癌治療における薬剤耐性には、癌幹細胞の存在や、癌微小環境である低酸素が寄与していると考えられている。我々は、上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor; EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) の Gefitinib 耐性における、癌幹細胞と低酸素環境の役割を解明することを目的に本研究を行った。

【方法・結果】EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株である PC9, HCC827 をそれぞれ高濃度 (1  $\mu$  M) gefitinib に7日間暴露し、残存した少数の細胞集団を"Gefitinib-resistant persisters; GRPs"と名付けた。GRPs では CD133, Oct4, Sox2, Nanog といった幹細胞因子の発現が上昇しており、またインスリン様成長因子1 (IGF1; Insulin-like growth factor 1) や IGFBP3 (insulin-like growth factor binding protein 3) といったインスリン様成長因子受容体 (IGF1R; Insulin-like growth factor 1 receptor) を活性化する因子の発現も上昇していた。GRPs を低酸素に暴露すると、幹細胞性のひとつである自己複製能を反映する Sphere 形成能は著明に亢進し、また幹細胞因子である CD133 や Oct4 の発現も上昇していた。また低酸素環境では、GRPs における IGF1 や IGFBP3 の発現はさらに上昇し、IGF1R の活性化も促進した。そして IGF1R 阻害剤である AEW541 により、低酸素環境によって増加した CD133, Oct4 陽性の GRPs は劇的に減少した。

【結論】低酸素環境は、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC において IGF1R を活性化させ、gefitinib 耐性を示す CD133, Oct4 陽性の癌幹細胞集団を増加させた。また IGF1R 阻害剤には、癌幹細胞や低酸素環境によって引き起こされる EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の gefitinib 耐性を克服する可能性があることが示唆された。