

Role of FBXW7 in the quiescence of gefitinib-resistant lung cancer stem cells in EGFR-mutant non-small cell lung cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-03-20 キーワード: 作成者: HIDAYAT, MOULID メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002284

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2062 号

Role of FBXW7 in the maintenance of quiescent lung cancer stem cells resistant to gefitinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer

(EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌のゲフィチニブ耐性肺癌幹細胞の維持における FBXW7 の役割)

MOULID HIDAYAT (もうりっど ひだやっと)

博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) における分子標的治療薬 gefitinib の耐性に肺癌幹細胞の関与が示唆されている。一方、ユビキチンリガーゼである FBXW7 は c-MYC を分解することで白血病幹細胞の幹細胞性および静止期維持に寄与していることが報告されている。現在までに、我々は EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC において高濃度の gefitinib 暴露後に抵抗性を示し残存する細胞集団 (gefitinib-resistant persisters, GRPs) は癌幹細胞性が高く、肺癌幹細胞マーカー CD133 を高発現している事を報告した。本研究の目的は、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における gefitinib 耐性肺癌幹細胞における FBXW7 の役割を解明することである。

本研究において EGFR 活性型遺伝子変異をもつ NSCLC 細胞株である PC9 および HCC827 を高濃度 (1 μ M) gefitinib に曝露して GRPs を作成した。また PC9 細胞を NOD/Shi-scid/IL-2Rnull (NOG) マウスに移植し、*in vivo* での gefitinib 投与後にも残存する腫瘍 (gefitinib-resistant tumors; GRTs) の解析も行ったところ、GRPs および GRTs ともに CD133 と FBXW7 は高発現しており、c-MYC の発現は低下していた。細胞周期における静止期を評価するために、FUCCI ベクターを導入し、GRPs の細胞周期を解析したところ、ほとんどの細胞が G0/G1 期に維持していた。gefitinib 耐性における FBXW7 の役割を明らかにするために、siRNA を用いて FBXW7 遺伝子をノックダウンしたところ、gefitinib 暴露後に残存する GRPs において、G0/G1 期の比率および CD133 陽性 GRPs の比率は有意に低下し、gefitinib 感受性も回復した。そして免疫組織染色を用いた検討により、gefitinib 治療後に耐性を獲得した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の腫瘍組織では、治療開始前と比較し FBXW7 がより高発現している事を確認した。

以上より、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の耐性機序において、FBXW7 は静止期にある gefitinib 耐性肺癌幹細胞の維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。