

A novel approach to overcome osimertinib resistance by targeting histone modifications involved in FGF1 expression with BET inhibitor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮下, 洋佑 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003595

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2788 号

A novel approach to overcome osimertinib resistance by targeting histone modifications involved in FGF1 expression with BET inhibitor

FGF1 発現を制御するヒストン修飾を標的とした BET 阻害剤によるオシメルチニブ耐性克服の新規アプローチ

宮下 洋佑 (みやした ようすけ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

オシメルチニブは、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する第一選択薬であるが、薬剤耐性は避けられず、この耐性の克服が喫緊の課題である。近年、エピジェネティック制御異常の薬剤耐性への関与が示唆されているが、その詳細は不明である。そこで我々は、オシメルチニブ耐性におけるエピジェネティック制御の関与を明らかにし、この耐性機序を明らかにすることにより新規治療標的の同定を試みた。まず、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株 (PC9・H1975) に高容量のオシメルチニブを長期暴露し、耐性細胞を樹立した。これらを assay for transposase-accessible chromatin using sequencing (ATAC-seq) 及び RNA sequencing (RNA-seq) を用いて、ゲノムワイドなクロマチンアクセシビリティの変化を評価し、更に耐性後に発現が実際に変化した遺伝子を抽出した。これらの統合解析により、ヒストン修飾により発現が制御され、耐性に関与する候補として fibroblast growth factor 1 (FGF1) を抽出した。抗がん剤感受性試験でオシメルチニブ感受性株において、FGF1 添加によりオシメルチニブの IC50 が上昇 ($0.005 \mu\text{M} \rightarrow 0.069 \mu\text{M}$) し、逆に siRNA による FGF1 の抑制により、オシメルチニブ耐性株の IC50 が低下した。また、実臨床検体 2 症例において、オシメルチニブ治療開始前と比較して、オシメルチニブ耐性後に FGF1 発現が上昇していることを確認した。次に、ヒストン修飾を標的とする bromodomain and extraterminal (BET) 阻害薬により、オシメルチニブ耐性株において、RT-qPCR と western blot により FGF1 の mRNA と蛋白発現誘導を阻害できることを示した。最終的に、3 種類の BET 阻害薬とオシメルチニブの併用による抗がん剤感受性試験で、オシメルチニブ耐性株においてオシメルチニブ単剤と比較して、併用群においてオシメルチニブの IC50 が低下し、耐性が解除されることを示した。これらの結果から、BET 阻害薬を用いてヒストン修飾を標的とすることが、オシメルチニブ耐性 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する新規の治療アプローチになり得ることが示唆された。