

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

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	宮下 洋佑
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字～1,500字)

【目的】第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるオシメルチニブは、現在、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。しかし、オシメルチニブに対する薬剤耐性は避けられず、この耐性を克服することが喫緊の課題である。オシメルチニブに対する耐性メカニズムは非常に多様であり、さらに約半分は未知である。近年、エピジェネティック制御異常が薬剤耐性に関与する可能性が示唆されているが、その詳細は依然として不明である。そこで我々は、オシメルチニブ耐性にエピジェネティック制御が関与することを明らかにすることで、EGFR-TKI耐性機序を明らかにし、さらに新規治療標的の同定を試みた。

【方法】EGFR遺伝子変異陽性NSCLC細胞株であるPC9及びH1975に高容量のオシメルチニブを長期暴露し、オシメルチニブ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、更にオシメルチニブ耐性後に発現が実際に変化した遺伝子を抽出することによって、オシメルチニブ耐性機序を解明する事を試みた。

【結果】オシメルチニブ耐性獲得後のクロマチンアクセシビリティの変化と実際に変動した遺伝子を掛け合わせることで、ヒストン修飾によって発現が制御され、耐性に関与する候補遺伝子としてfibroblast growth factor 1(FGF1)を抽出した。興味深いことに、全ての耐性細胞でFGF1が高発現している訳ではなく、FGF1がオートクリンやパラクリンに作用して腫瘍全体に耐性を誘導している可能性が示唆された。また、FGF1はオシメルチニブ感受性株に耐性を誘導し、逆にFGF1の抑制によりオシメルチニブ耐性株が感受性に変化することが明らかになった。また、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細胞におけるFGF1の発現誘導を阻害できることを示した。最終的に、BET阻害薬とオシメルチニブの併用により、オシメルチニブ耐性細胞においてオシメルチニブへの感受性が回復することを示した。

【考察】我々はEGFR遺伝子変異陽性NSCLCにおけるオシメルチニブ耐性機序として、エピジェネティック制御異常が関与すると仮説を立てた。ATAC-seqとRNA-seqによる統合解析から、ヒストン修飾によって発現が制御され、オシメルチニブ耐性に寄与する遺伝子としてFGF1に着目した。本論文は、FGF1がヒストン修飾によって制御され、オシメルチニブ耐性に関与することを示した初めての報告である。しかし、FGF1は分泌蛋白であり、fibroblast growth factor receptor (FGFR)阻害薬とオシメルチニブの併用は毒性が強いことが報告されており、FGF1自体を治療標的にすることは難しい。そこで、我々は今回の検討から、ヒストン修飾を標的とするBET阻害薬とオシメルチニブの併用治療がオシメルチニブ耐性後の治療選択となり得ることを示した。