

Co-active receptor tyrosine kinases mitigate the effect of FGFR inhibitors in FGFR1-amplified lung cancers with low FGFR1 protein expression

メタデータ	言語: eng
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45620

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲30号 氏名 小谷 浩
論文審査担当者 主査 松本 邦夫
副査 後藤 典子
中尾 眞二



学位請求論文

題 名 Co-active receptor tyrosine kinases mitigate the effect of FGFR inhibitors in FGFR1-amplified lung cancers with low FGFR1 protein expression
掲載雑誌名 Oncogene
2016 年掲載予定

【目的】肺癌に対する分子標的治療は、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子陽性の肺腺癌においてしばしば劇的に奏効し予後を改善し確立された治療であるが、肺腺癌以外の組織型では未だ確立されておらず探索的な段階である。近年の肺扁平上皮癌に対する大規模遺伝子解析において、10-20%にドライバー癌遺伝子異常として FGFR1 (FGF 受容体 1) 遺伝子増幅を認めることから、FGFR1 遺伝子増幅肺癌を対象とする FGFR 阻害剤の早期臨床試験が行われている。FGFR1 遺伝子増幅肺癌に対する FGFR 阻害剤の奏効率は高いとは言えない。したがって、FGFR1 遺伝子増幅と FGFR 阻害剤に対する感受性・耐性に関与する分子機序を解明することがより適切な治療につながると考えられる。【方法】ヒト肺扁平上皮癌細胞株を用いて、FGFR1 の遺伝子コピー数 (ゲノム DNA および FISH 法) と mRNA 発現・タンパク発現との相関性、FGFR 阻害剤の感受性、ならびにシグナル伝達系を解析した。【結果】FGFR1 遺伝子増幅があり FGFR1 タンパク発現の高い細胞株においては中等度から高度な感受性を示したのに対し、FGFR1 遺伝子増幅があっても FGFR1 タンパク発現の低い細胞株においてはすべて抵抗性を示した。FGFR1 タンパク発現の高い細胞株においては、FGFR 阻害剤により下流経路の MEK/ERK シグナルが抑制されたが PI3K/AKT シグナル活性は抑制されなかった。また FGFR1 タンパク発現の低い細胞株では FGFR 阻害剤存在下においても、PI3K/AKT および MEK/ERK シグナルが維持されていた。これらでは PDGFR α や HER2 の遺伝子増幅または HER3 リガンドである neuregulin-1 の過剰発現により各々の受容体が活性化していた。このとき、活性化されたバイパス経路にあたる受容体に対する阻害剤と FGFR 阻害剤を併用することにより、PI3K/AKT および MEK/ERK シグナル活性が抑制され、強い増殖抑制効果およびアポトーシス誘導が認められた。FGFR1 タンパク発現の低い FGFR1 遺伝子増幅肺癌ではバイパス経路にあたる受容体チロシンキナーゼの活性化が FGFR 阻害剤の効果を軽減することが示唆された。さらに腫瘍組織標本および癌ゲノムアトラスを用いた FGFR1 遺伝子増幅のある肺扁平上皮癌における解析において、FGFR1 タンパク質あるいは mRNA の低発現例でのみ PDGFR α や HER2 の遺伝子増幅あるいは neuregulin-1 の過剰発現を認めることが示された。【結論】FGFR1 遺伝子増幅肺扁平上皮癌を対象とした FGFR 阻害剤の臨床試験においては、FGFR1 タンパク質発現レベルに応じて別々の治療戦略を考慮することが適切であることが示唆された。本研究は、FGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する FGFR1 遺伝子増幅肺扁平上皮癌の感受性について、非感受性につながるいくつかの分子機序を初めて解明した研究であり、学位に値すると評価された。