

EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition

著者	中川 学之
著者別表示	Nakagawa Takayuki
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第3990号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/40268

doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3479



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2389 号 氏名 中川 学之

論文審査担当者 主査 平尾 敦

副査 後藤 典子

鈴木 健之



学位請求論文

EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition

Cancer Research 第 73 巻第 8 号 2428 頁～2434 頁 平成 25 年 4 月掲載

邦題「BIM 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI 耐性の HDAC 阻害剤との併用による克服」

Bcl-2 ファミリーの BIM はアポトーシス誘導タンパクであり、EGFR 変異肺癌に対するゲフィチニブ、エルロチニブなどの EGFR-TKI (Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor) 治療において、アポトーシスの誘導に中心的な役割を担うことが報告されている。また、最近 BIM 遺伝子の多型が東アジア人の 12.9%で認められることが報告された。この BIM 遺伝子多型を有する場合、BIM 野生型と比較して活性型 BIM タンパクの発現が低下しており、EGFR-TKI によるアポトーシス誘導が低下する。その結果、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺癌症例は、BIM 野生型と比べて EGFR-TKI 治療による無増悪生存期間が有意に短いことが報告されている。

本研究では、この BIM 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI 耐性が Histone deacetylase (HDAC) 阻害薬であるポリノスタットとの併用により克服できるかを検討した。in vitro において EGFR 活性化変異を有する肺癌細胞株を EGFR-TKI で処理した場合、BIM 遺伝子多型を有する細胞は野生型の細胞に比べアポトーシス誘導能が低いことが確認された。BIM 遺伝子多型を有する細胞をポリノスタットで処理すると用量依存的に活性型 BIM タンパクの発現が誘導され、さらに EGFR-TKI とポリノスタットを併用することで、アポトーシスの誘導が増強されることが明らかになった。マウス皮下移植モデルにおいては BIM 野生型の EGFR 変異肺癌細胞に対して EGFR-TKI による治療はアポトーシスを伴った著明な腫瘍縮小効果を示す一方、BIM 遺伝子多型陽性 EGFR 変異肺癌細胞に対する EGFR-TKI の治療では縮小効果はわずかであった。しかし、ポリノスタットを併用することによって著明な腫瘍縮小効果が確認された。

これらの結果より、BIM 遺伝子多型に起因した EGFR-TKI 耐性に対して、HDAC 阻害薬であるポリノスタットとの併用療法が耐性克服に有効であることが示唆された。本研究は臨床における薬剤耐性の克服戦略として有用である可能性が考えられ、学位授与に値すると評価された。