

YIA-3

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性株の樹立と分子生物学的特徴の検討・

上野 剛、豊岡 伸一、治田 賢、佃 和憲、宗 淳一、浅野 博昭、久保 孝文、村岡 孝幸、牧 佑歩、山根 正修、大藤 剛宏、三好 新一郎（岡山大学大学院医歯薬総合研究科 腫瘍・胸部外科）

【目的】EGFR-TKI(epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitors; gefitinib, erlotinib) は非小細胞肺癌の分子標的薬として特に EGFR 変異肺癌に対し実臨床に使用されている。しかしながら、EGFR-TKI 治療による獲得耐性の問題が顕在化しており、その機序の解明と克服が課題となっている。今回、我々は EGFR 変異を有する非小細胞肺癌株 PC9 と HCC827 の耐性株を樹立し、その分子生物学的特徴について検討したので報告する。【方法】PC9 (exon19 欠失変異)、HCC827 (exon19 欠失変異)を低濃度(0.5 μ M)の erlotinib、gefitinib にそれぞれ曝露し、最終的に 3 μ M の濃度で培養し、single cell cloning を行い樹立した (PC9 ; erlotinib 耐性株 5 クローン、gefitinib 耐性株 3 クローン、HCC827 ; gefitinib 耐性株 2 クローン)。親株および耐性株の相違をシーケンス法によって EGFR 変異を確認し、蛋白発現を Western blotting により解析した。【結果】MTS assay では PC9 耐性株、HCC827 耐性株共に IC50 値では 10 μ M 以上と EGFR-TKI 阻害薬に対し耐性を示した。EGFR exon 19-21 に対するシーケンスでは、親株が持つ exon19 の欠損以外は T790M 変異などの耐性変異を含め 2 次変異を認めなかった。Western 法では、PC9、HCC827 耐性株は親株と比較し、pAKT の高発現を認めた。さらに、EGFR-TKI 阻害薬投与で pAKT 発現は若干低下するものの、親株と比較しその発現は高値であった。【考察】EGFR-TKI 阻害薬耐性化の機所として AKT のリン酸化が関与していることが示唆された。現在、獲得耐性細胞株における pAKT の活性化の原因を解析中である。