The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	HER2 As Therapeutic Target for Overcoming ATP-Binding Cassette Transporter-Mediated Chemoresistance in Small Cell Lung Cancer
Author(s)	南, 俊行
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59819
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【11】

氏　　名	南（みなみ）　俊（とし）行（ゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５５６８　号
学位授与年月日	平成24年５月16日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	HER2 As Therapeutic Target for Overcoming ATP-Binding Cassette Transporter-Mediated Chemoresistance in Small Cell Lung Cancer （HER2を標的としたABC輸送体による抗癌剤耐性小細胞肺癌の治療戦略）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　熊ノ郷　淳 （副査） 教　授　髙倉　伸幸　　教　授　奥村　明之進

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

小細胞肺癌は予後の最も悪い癌種の一つであるが、抗癌剤に対し速やかに耐性を獲得し、再発するのがその一因と考えられている。さらにその治療戦略は過去20年以上変わっていない。我々は、発現頻度は10～30%と限られているが、小細胞肺癌の予後と相関するとされているHER2が抗癌剤耐性の克服のための治療標的となるかを検討する事とした。

〔方法ならびに成績〕

まず、13種の小細胞肺癌細胞株におけるHER2の発現をFACSおよびWestern Blotで解析した所、欧米人由来3種ではHER2の発現は認めなかったものの、日本人由来の株10種中6種でHER2の発現が確認され、ethnic differenceの存在が示唆された。

次に小細胞肺癌で使用される抗癌剤(cisplatin;CDDP, etoposide;ETP, irinotecan;SN-38)に長期曝露し耐性化した細胞株(H69/CDDP,H69/VP,SBC-3/CDDP,SBC-3/ETP,SBC-3/SN-38)と親株(H69,SBC-3)のHER2の発現を同様にFACSとWestern Blotを用いて比較した所、もともとHER2を発現していないH69においては、耐性株でもその発現は認めなかったが、HER2を発現しているSBC-3においては、抗癌剤耐性株において発現が増強していた。

HER2-TKIであるLapatinibがこれらHER2陽性の小細胞肺癌細胞の増殖を抑制しうるかをin vitroでWTS assayを用いて検討したが、単剤では臨床応用可能な濃度では増殖を抑制する事はできなかった。一方、Lapatinibは抗癌剤(ETPおよびSN-38)との併用において、それらの感

受性を回復させる事が判明した。H69/VPとSBC-3/ETPはABCB1、SBC-3/SN-38はABCG2というABC transporterを発現しており、Lapatinibはこれらの機能を阻害している事が予想された。

LapatinibがこれらのABC transporterの機能に及ぼす影響について、ABCB1の基質であるRhodamineとABCG2の基質であるHoechstを用いてFACSでの解析を行った。LapatinibはHER2陽性であるSBC-3/ETPにおいて1μMという臨床応用可能な濃度で、ABCB1によるRhodamineの排泄を抑制したが、HER2陰性のH69/VPにおいてABCB1の機能を阻害するには10μMという高用量が必要であった。さらにSBC-3/ETPにおいてHER2をsiRNAでknock downした所、LapatinibのABCB1阻害効果が減弱した事からLapatinibのABCB1阻害効果は直接的な機序だけでなく、HER2を介した間接的な機序も存在している事が示唆された。一方、ABCG2においては、1μMのLapatinibでほぼ完全にABCG2の機能を阻害でき、これについては、HER2を介した機序よりも直接LapatinibがABCG2の機能を抑制したと考えられた。

LapatinibのHER2を介したABCB1阻害の機序について、Western Blotおよび免疫沈降法を用いて解析した所、LapatinibによってSrcがactivationされ、それに伴い、Caveolin-1のリン酸化が起こり、最終的にCaveolin-1とABCB1のinteractionが増強する事が判明した。

最後にSBC-3/ETPおよびSBC-3/SN-38を皮下に移植したnude mouse modelを用いて、etoposideまたはirinotecanとLapatinibの併用効果をin vivoで確認した結果、それぞれ単剤では腫瘍の増殖を抑制できなかったが、併用する事で腫瘍の増殖を有意に抑制した。

〔総　括〕

Lapatinibと抗癌剤の併用療法は抗癌剤耐性を克服する可能性があり、特にHER2陽性の症例においてより効果が期待できると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では、HER2が小細胞肺癌の抗癌剤耐性を克服するための新たな治療標的となり得るかを抗癌剤耐性化した小細胞肺癌細胞株を用いて検討している。まず、HER2は日本人の小細胞肺癌細胞株で発現頻度が高く、抗癌剤耐性化に伴いその発現が増強する事から、抗癌剤耐性小細胞肺癌においてHER2を治療標的とする事の妥当性が示された。次に、HER2 tyrosine kinase inhibitorであるlapatinibがABCB1やABCG2といったABC輸送体の過剰発現により耐性となった小細胞肺癌細胞の抗癌剤感受性を回復させる事が示されている。さらに、その機序には、ABC輸送隊に対する直接的な経路だけでなく、HER2の脱リン酸化に引き続き起こるSrcの活性化がcaveolin-1とABCB1との相互作用を増強させ、最終的にABCB1の機能が阻害されるという間接的な経路のある事も示された。本研究では、lapatinibと抗癌剤の併用療法の効果を皮下移植片モデルでも確認しているが、全ての実験は一貫して臨床上到達可能な薬剤濃度で行われており、小細胞肺癌の抗癌剤耐性克服に向けて、早期に実臨床への応用が可能であると期待される。

したがって、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。