

学 位 論 文 要 旨

研究題目

EphA2 inhibition suppresses proliferation of small-cell lung cancer cells through inducing cell cycle arrest

(EphA2 阻害は細胞周期の停止によって小細胞肺癌の増殖を抑制する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

臨床腫瘍薬剤制御学 (指導教授 木島貴志)

氏 名 石垣 裕敏

小細胞肺癌は肺癌全体の約 15%を占めている。診断時には約半数が進展型という根治治療不可能な状態で発見され、そのような症例は全身化学療法の適応となる。2019 年に小細胞肺癌に対する既存の標準治療法であったシスプラチン・エトポシド療法に免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブを併用する新たな治療法がわが国でも適応となったが、非小細胞肺癌と比較すると治療法が少なく新たな治療法の確立が望まれる。近年肺扁平上皮癌において EphA2 の遺伝子変異癌細胞の生存や浸潤を促進すると報告された。EphA2 は Eph 受容体チロシンキナーゼファミリータンパク質のひとつであり、その過剰発現は非小細胞肺癌や乳癌などいくつかの癌腫において予後不良因子となりうると報告されている。また、EphA2 受容体は神経系の発達に関与しているといわれており、今回我々は神経内分泌的特徴をもつ小細胞肺癌において EphA2 が治療標的分子となりうるかどうかが検証した。

ウエスタンブロット法で EphA2 の発現が確認された小細胞肺癌細胞株に対して siRNA を用いて EphA2 をノックダウンしたところ、細胞増殖は有意に抑制された。また、EphA2 阻害作用を有する ALW-II-41-27 とダサチニブは EphA2 陽性の小細胞肺癌株において特異的に細胞の増殖を抑制した。EphA2 阻害による増殖抑制機序を調べるため Erk や Akt のリン酸化やアポトーシスに着目し Annexin V 染色を行ったが、EphA2 阻害薬投与群・EphA2 ノックダウン群とそれぞれのコントロール群を比較したところ差を認めなかった。次に細胞周期に着目して PI 染色による細胞周期の解析をフローサイトメトリーで行ったところ、コントロール群に比して EphA2 阻害薬投与群・EphA2 ノックダウン群では細胞周期停止状態の指標である G0/G1 期の細胞の割合が有意に増加していた。細胞周期に関連する Rb のリン酸化や p27 の発現をウエスタンブロット法、フローサイトメトリーにて調べたところ、コントロール群と比べて EphA2 阻害薬投与群・EphA2 ノックダウン群においてリン酸化された Rb の脱リン酸化及び p27 の発現増加を認めた。これらより EphA2 阻害は細胞周期の停止を誘導することで増殖抑制をもたらすと考えられた。以上から、EphA2 は小細胞肺癌の新規分子標的治療分子となり得ると考えられた。