

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	石 橋 昌 幸
主 論 文 題 名				
CD200-positive cancer associated fibroblasts augment the sensitivity of Epidermal Growth Factor Receptor mutation-positive lung adenocarcinomas to EGFR Tyrosine kinase inhibitors (CD200陽性癌関連線維芽細胞は、上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性肺腺癌細胞に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の感受性を増強する)				
(内容の要旨)				
<p>上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌における治療で、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、重要な分子標的治療薬である。他方、腫瘍の微小環境を構成する癌関連線維芽細胞 (Cancer associated fibroblast : CAF) は、種々の分子標的治療薬の抗腫瘍効果を修飾するとされ、EGFR-TKIの一つであるゲフィチニブの効果について、CAFが効果を抑制するとの報告が、複数なされている。しかし、実臨床でゲフィチニブを使用する際、同一のEGFR遺伝子変異を有する肺腺癌患者の中でも、ゲフィチニブが顕著に奏効する患者を経験することがある。私は、CAFの中には、既報にはない、ゲフィチニブの抗腫瘍効果を増強させる細胞も存在するのではないかと仮説を立て、肺癌切除検体から採取し、凍結保存したCAFをEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌細胞株と共培養して、腫瘍の微小環境を再現し、共培養下のゲフィチニブの抗腫瘍効果を評価することで、ゲフィチニブの効果を増強させるCAFの存在について探索した。探索の結果、CAF608がゲフィチニブの効果を増強させることを見出し、トリパンブルー染色による死細胞評価と細胞周期可視化蛍光プローブを導入した細胞株における細胞周期評価をしたところ、効果増強現象は、死細胞数の増加であることが明らかとなった。ゲフィチニブの効果を抑制するCAF621とCAF608とでマイクロアレイ解析を行い、CAF608に高発現するたんぱく質の中から、効果増強に作用する物質を選定し、CD200を選別した。CD200をノックダウンしたCAF608をEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌細胞株と共培養してゲフィチニブを投与しても、効果増強は発現せず、CD200を過剰発現させたCAF621と細胞株を共培養してゲフィチニブを投与すると、ゲフィチニブの効果抑制が解除された。続いて、国立がん研究センター東病院で、肺癌に対して根治切除の後、再発を確認し、ゲフィチニブが投与されたEGFR遺伝子変異陽性肺癌患者の切除検体で、CD200を免疫染色し、CD200陽性のCAFの有無による、ゲフィチニブの無増悪生存期間について評価したところ、CD200陽性CAFを有する肺癌患者で、ゲフィチニブの無増悪生存期間が延長する傾向が見られた。</p> <p>以上より、CD200陽性CAFはEGFR遺伝子変異陽性肺癌患者に対する、ゲフィチニブの抗腫瘍効果を増強するCAFであると結論付けた。</p>				