

P11-48 肺小細胞癌におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 FR901228 のアポトーシス抑制遺伝子への効果

早田 宏¹・土井 誠志¹・北崎 健¹・中野 浩文¹・
中村 洋一¹・岡 三喜男²・河野 茂¹

¹長崎大学 医学部 第二内科；²川崎医科大学 呼吸器内科

【目的】ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬は、近年、注目されている新規分子標的薬の一つである。その作用機序はヒストンの脱アセチル化を阻害することによりクロマチン構造を変化させ、遺伝子発現を調節すると考えられている。HDAC 阻害薬 FR901228 は、悪性リンパ腫および固形癌に対して米国で臨床試験が進行中の薬剤である。我々は、これまで FR901228 が肺小細胞癌株でアポトーシス誘導と telomerase 遺伝子発現抑制を示すことを報告した。肺小細胞癌ではアポトーシス抑制因子である bcl-2 や survivin の発現が高頻度に認められる。今回 FR901228 の bcl-2 および survivin の転写制御についてさらに検討を行った。【方法】小細胞肺癌株のアポトーシスは flow cytometry, DNA ラダー, caspase 活性で評価した。bcl-2 の発現を RT-PCR および Western blot 法で、survivin の発現は real-time PCR および高感度 ELISA で評価した。【成績】FR901228 は、肺小細胞癌株に対して濃度依存性に増殖抑制効果を示した。Sub-G1 期の増加, DNA 断片化, caspase-9 および -3 活性の亢進がみられ、抗腫瘍効果はアポトーシスによるものであった。caspase-3 阻害薬の併用にて FR901228 の殺細胞効果は認められなくなった。さらに、FR901228 は caspase 活性化およびアポトーシス誘導に先行して、bcl-2, survivin の m-RNA 発現を抑制し、この転写抑制は新規の蛋白合成を必要とした。【結論】FR901228 は肺小細胞癌株に対してミトコンドリアを経由したカスパーゼ依存性アポトーシスを誘導した。また、その調節因子である bcl-2 と survivin の転写を抑制した。FR901228 は肺小細胞癌の分子標的薬として期待できる可能性が示唆された。

P11-49 contact inhibition 導入による悪性胸膜中皮腫、および肺癌の増殖性抑制の試み

熊谷 融・米田 勉・長友 泉・古川 貢・
山鳥 忠宏・緒方 嘉隆・斉藤 宣之・山根 宏之・
木島 貴志・吉田 光宏・大崎 匡・立花 功・
川瀬 一郎

大阪大学 医学部 分子病態内科学講座

EGFR は増殖促進機構のみならず、高細胞密度状態での増殖抑制機構 (contact inhibition) にも関わることが示唆されている。われわれはこの増殖抑制機構の発現には p21, p27 が関与すること、erbB2 と EGFR が同時発現すると p21, p27 の発現減弱に伴い増殖抑制機構が消失することを報告した。臨床的に EGFR と erbB2 の同時発現は悪性胸膜中皮腫において高頻度に認め、肺癌では予後不良と相関する。一方たとえ EGFR のチロシンキナーゼ活性を失活させたとしても erbB2 が同時発現した場合には EGFR のチロシン残基が erbB2 によってリン酸化を受け、その結果細胞増殖や癌化が誘導されることが報告されており、両分子を同時発現する悪性腫瘍に対する治療においては EGFR に対するチロシンキナーゼ阻害以外の方法でのアプローチが必要かもしれない。昨年の本学会では erbB2 の細胞外ドメインが erbB2 や EGFR の癌化や細胞増殖作用を抑制し、EGFR の増殖抑制機構を安定化させることを報告した。今回われわれは悪性胸膜中皮腫株に erbB2 細胞外ドメインを作用させることによって contact inhibition が誘導されることを確認した。この増殖抑制機構の導入には p21 の発現誘導の関与が示唆され、EGFR のチロシンキナーゼ阻害ではこの増殖抑制機構は誘導できなかった。contact inhibition の導入された悪性胸膜中皮腫株は in vivo で著明な増殖抑制効果を示した。以上の結果より erbB2 細胞外ドメイン、その一部、あるいは同細胞外ドメインよりデザインしたオリゴペプチドは上記悪性腫瘍の生物学的悪性度を低下させる分子標的治療薬となりうる可能性が示唆される。なお現在 erbB2 の細胞外ドメインよりデザインしたオリゴペプチドを用いて、非小細胞肺癌や悪性胸膜中皮腫に対する治療実験を開始している。