

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号： 17401

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2021 ~ 2021

課題番号： 21H04241

研究課題名 次世代シーケンサーを用いた肺小細胞癌の薬剤耐性化制御機構の解明

研究代表者

工藤 信次 (Kudoh, Shinji)

熊本大学・技術部・技術専門職員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：肺小細胞癌は抗癌剤治療後の薬剤耐性を獲得しやすいことが知られている。肺小細胞癌細胞に抗癌剤を暴露させ薬剤耐性細胞を作製し、次世代シーケンサーを使った網羅的な遺伝子発現解析(RNA-Seq)により、薬剤耐性分子の同定を試みた。その結果、2種類の肺小細胞癌の薬剤耐性細胞を使って、共通の発現変動遺伝子334を同定し、ABCトランスポーター001とSLCトランスポーター277の候補遺伝子を抽出した。本研究により、肺小細胞癌におけるトランスポーターを介した薬剤耐性機構が示唆された。今後、この薬剤耐性分子について臨床検体を使った発現解析と周辺のシグナル伝達経路の解明を目指す計画である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺小細胞癌は肺癌の約10~15%を占める高悪性度の神経内分泌癌として知られており、抗癌剤治療後の薬剤耐性が問題となっている。本研究は、肺小細胞癌が薬剤耐性を獲得する機構を解明するために、肺小細胞癌の薬剤耐性細胞を作製した。その結果、2つのトランスポーターを薬剤耐性分子として同定した。これらの結果により、肺小細胞癌の薬剤耐性を獲得するメカニズムの一つにトランスポーターの寄与が示唆された。この薬剤耐性分子が治療抵抗性の肺小細胞癌で発現確認でき、かつ薬剤耐性分子が関与するシグナル伝達経路を特定できれば、薬剤治療抵抗性の肺小細胞癌の治療標的としてトランスポーターに絞った新たな治療法の開発が期待される。

研究分野： 病理学

キーワード： 肺小細胞癌 薬剤耐性獲得機構 次世代シーケンサー RNA-Seq

1. 研究目的

肺小細胞癌は肺癌の約 10～15%を占める高悪性度の神経内分泌癌として知られており、抗癌剤治療後の薬剤耐性が問題となっている。しかし、肺小細胞癌の薬剤耐性獲得機構の研究は少ない。そこで、薬剤耐性獲得機構を解明する目的で、肺小細胞癌の薬剤耐性細胞を作製した。次に、次世代シーケンサーを用いて薬剤耐性分子を同定した。本研究の知見により、同定した薬剤耐性分子のシグナル伝達経路を特定できれば、その標的分子を阻害することで下流シグナルが抑制され、薬剤耐性の解除、薬剤治療成績の向上へと繋がることが期待される。

2. 研究成果

次世代シーケンサーを使用した網羅的な遺伝子発現解析 (RNA sequencing, RNA-Seq) により、エトポシド耐性肺小細胞癌細胞株 (SBC1-ER) とその薬剤感受性細胞株 (SBC1) で 5244、ドキソルビシン耐性肺小細胞癌細胞株 (H69AR) とその薬剤感受性細胞株 (H69) で 10028 の発現変動遺伝子 ($p < 0.05$) を同定した (図 1)。両群共通の遺伝子は 334 存在した。薬剤耐性に関する遺伝子探索のため、334 遺伝子についてデータベース DAVID を使用して遺伝子オントロジー解析にか

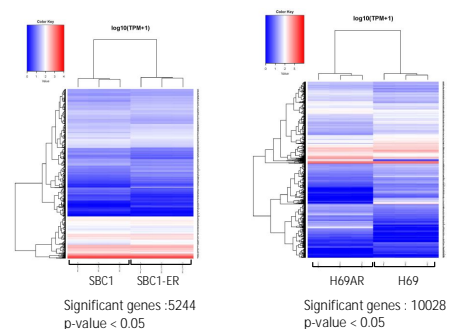


図1 RNA-Seqによる発現変動遺伝子の同定

けた結果、ATP-binding cassette(ABC)トランスポーター001 と solute carrier (SLC)トランスポーター277 の候補遺伝子を選別した。この候補遺伝子 001 と 277 は、ヒト肺小細胞癌腫瘍の RNA-Seq、Microarray のパブリックデータセット (GSE60052・GSE62021) においても同様に発現亢進していた。この結果、肺小細胞癌におけるトランスポーターを介した薬剤耐性機構が示唆された。今後、この薬剤耐性候補分子 (001・277) について、肺小細胞癌の原発と再発のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて免疫組織化学染色により発現確認し、かつシグナル伝達経路を特定する計画である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Haruki Saito, Yuki Tenjin, Tatsuya Yamada, Shinji Kudoh, Noritaka Kudo, Mune Sanada, Younosuke Sato, Akira Matsuo, Yoriyhis Orita & Takaaki Ito	4. 巻 35
2. 論文標題 The role of YAP1 in small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 628-638
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13577-022-00669-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名