

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 1 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461154

研究課題名(和文) 進行非小細胞肺癌におけるxCT(シスチントランスポーター)発現の薬剤耐性機構

研究課題名(英文) Chemo-resistance of xCT expression in NSCLC

研究代表者

解良 恭一(Kaira, Kyoichi)

群馬大学・大学院医学系研究科・特任教授

研究者番号：40400783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：非小細胞肺癌に比べて小細胞肺癌で有意にxCT発現量は低かった。細胞実験で薬剤感受性試験を行い小細胞肺癌で有意に細胞増殖能が低下した。小細胞肺癌ではxCT発現量に関わらず細胞増殖能低下が見られた。しかし、非小細胞肺癌細胞株ではxCT高発現で薬剤感受性は低かった。これらの結果から、小細胞肺癌ではxCT発現は低い傾向があり、薬剤抵抗性にはあまり関与しない可能性がある。非小細胞肺癌はxCT発現は高く、薬剤抵抗性となることがわかった。肺癌切除例に対して腫瘍組織110例のxCT発現量を測定した。xCT高発現症例は、xCT低発現量症例に比べて有意に予後不良であった。

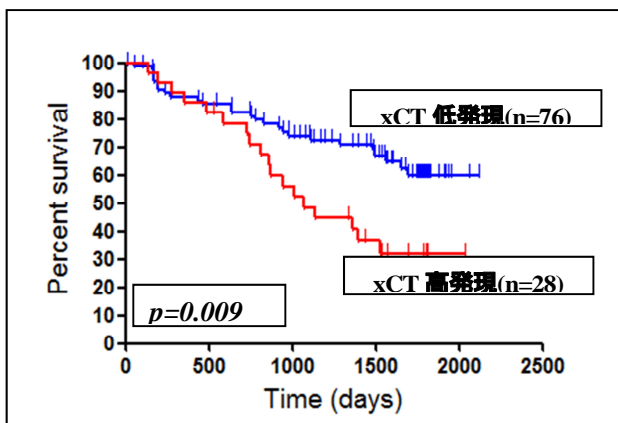
研究成果の概要(英文)：Our in vitro study showed that the expression of xCT mRNA was significantly higher in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells than in small-cell lung cancer (SCLC) cells. By drug sensitivity experimental approach, tumor cell proliferation rate was lower in SCLC cells, regardless of the quantitative amount of xCT expression. However, NSCLC cells yielded a high expression of xCT mRNA, suggesting a drug resistance. In SCLC cells, xCT expression may not be associated with chemotherapy resistance, whereas, the expression of xCT seemed to be linked to the resistance of any chemotherapy. The quantitative amount of xCT expression was assessed in 110 patients who underwent surgical resection. The patients with high xCT expression displayed a worse prognosis compared to those with a low xCT expression.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：xCT アミノ酸トランスポーター 薬剤耐性 肺癌

剤抵抗性となることがわかった。さらに、xCT 以外のアミノ酸トランスポーターである LAT1 や ASCT2 について薬剤耐性の可能性について検討したが、小細胞肺癌と非小細胞肺癌の細胞株でこれらのアミノ酸トランスポーターの mRNA 発現量に有意差はなく、細胞株における LAT1 と ASCT2 発現量の違いで薬剤感受性の違いはなかった。

臨床検体用いた研究

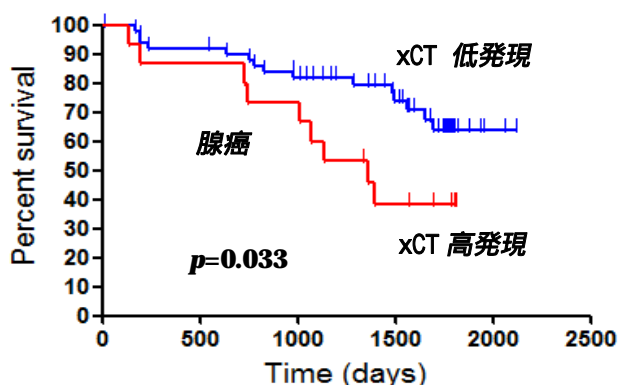


我々は非小細胞肺癌切除例 104 例の腫瘍組織を用いて xCT の蛋白発現を免疫組織学的に検討した。その結果、xCT 高発現の症例で有意に予後不良であった(上図)。

次に、腫瘍組織の RNA より xCT 発現を測定して臨床的な検討を行った。

肺癌切除例に対して腫瘍組織の DNA および RNA を前向きに採取した国立病院機構渋川医療センターの 110 例の検体を群馬大学の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、xCT 発現量を mRNA で定量化した。症例は 72 例が肺腺癌、21 例が扁平上皮癌、13 例がその他組織型であるが、xCT 発現量は組織型により有意な差は認めなかった。しかし、xCT 高発現症例は、xCT 低発現量症例に比べて有意に予後不良であった。特にその傾向は肺腺癌で見られた(下図)。

薬剤感受性との相関は術後再発で治療がなされている症例が少ないため有意な差を認めなかった。同時に腫瘍組織の xCT 蛋白発現を免疫染色で確認しようとしたが、免疫染色で評価できる xCT の抗体はなく、蛋白発現を検討するのは不可能と判断した。



マウスによる in vivo 研究

In vivo による研究でマウスを用いて xCT 阻害剤であるサラゾピリンを用いて xCT 発現を抑制することで薬剤感受性が改善するかどうかを検証する実験を計画した。さらに CRISPR/Cas9 による xCT のノックダウンを行う予定であるが、本研究期間内に結果を出すことが出来なかった。現在、進行中の研究で in vivo による検証で xCT 発

現の薬剤耐性の可能性を探求することにした。

今後の課題

xCT 発現と薬剤耐性の関係について、シグナル伝達経路をグルタチオン中心に進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

- 1 Sato T, Kaira K, Takahashi K, Takahashi N, Kanai Y, Asao T, Horiguchi J, Oyama T. Prognostic significance of the expression of CD98 (4F2hc) in gastric cancer. *Anticancer Res* 37, 631-636, 2017.
- 2 Shimizu A, Kaira K, Okubo Y, Utsumi D, Yasuda M, Tominaga H, Oriuchi N, Kanai Y, Takahashi K, Ishikawa. Prognostic impact of LAT1 and CD98 expression in cutaneous angiosarcoma. *Neoplasma* 64, 283-288, 2017
- 3 Imai H, Kaira K, Naruse I, Hayashi H, Iihara Hm, Kita Y, Mizusaki N, Asao T, Ithoh Y, Sugiyama T, Yamada M. Successful afatinib treatment of advanced non-small cell lung cancer who are undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 79, 209-213, 2017.
- 4 Kaira K, Tomizawa Y, Imai H, Sakurai R, Matsuura M, Yoshii A, Ochiai M, kotake M, Ebara T, Saitoh JI, Sunaga N, Minato K, Saito R, Hisada T. Phase I study of nab-paclitaxel plus carboplatin and concurrent thoracic radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 79, 165-171, 2017.
- 5 Kaira K, Higuchi T, Sunaga N, Arisaka Y, Hisada T, Tominaga H, Oriuchi N, Asao T, Tsushima Y, Yamada M. Usefulness of ¹⁸F- α -Methyltyrosine PET as Therapeutic Monitoring of Patients with Advanced Lung Cancer. *Anticancer Res* 36; 6481-6490, 2016.

[学会発表](計 2 件)

1. 解良恭一、成清一郎、徳満葉子、茂木政彦、浅尾高行: 夜間化学療法と就労支援 第 54 回日本癌治療学会学術集会 2016
2. Kaira K, Shimizu A, Yasuda M, Ohkubo Y, Asao T, Takahashi K, Ishikawa O, PD-L1 expression and possibility of its therapeutic target in cutaneous angiosarcoma, 2016 ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, June 3-June 7, 2016.

〔図書〕(計1件)

Yuichi Takiguchi, Editor. Molecular Targeted Therapy of Lung Cancer. Springer eBook 2017.
(Chapter 3; Kaira K. PET-CT, Bio-imaging for predicting prognosis and response to chemotherapy in patients with lung cancer. P45-61)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

解良恭一 (Kaira Kyoichi)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40400783

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

金井好克 (Kanai Yoshikatsu)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：60204533

(4) 研究協力者

()