



A radioiodinated quinazolin derivative can predict radiosensitivity in non-small cell lung cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-04-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 朱, 蕙君 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2699

博士(医学) 朱 蕙君

論文題目

A radioiodinated quinazolin derivative can predict radiosensitivity in non-small cell lung cancer
(放射性ヨウ素標識キナゾリン誘導体は非小細胞肺癌において放射線感受性を予測しうる)

[はじめに]

上皮増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)は細胞増殖を制御する上皮増殖因子を認識し、シグナル伝達を行うチロシンキナーゼ(tyrosine kinase, TK)型受容体である。EGFRはさまざまな悪性腫瘍で過剰発現、遺伝子変異が知られている。EGFR-TK阻害薬であるゲフィチニブはEGFR遺伝子変異のある非小細胞肺癌患者において効果を有する。ゲフィチニブに対して感受性の高い患者をイメージング技術で見つけ出すプローブの開発が試みられている。これまでの研究においてキナゾリン誘導体である放射性ヨウ素標識

6-(3-morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy) quinazoline (PYK) はEGFR遺伝子の変異がある癌細胞に取り込まれ、その取り込み程度がゲフィチニブの治療効果に相関すると報告された。一方、EGFR遺伝子変異を有する細胞は変異を有しない細胞より放射線感受性が高いことが知られている。今回、非小細胞肺癌細胞において放射性ヨウ素標識PYKの取り込みの程度が放射線感受性に関係するかどうか、検討した。

[材料と方法]

4種類の非小細胞肺癌株 PC-9、HCC827、A549、H1975 を用いた。PC-9とHCC827はEGFRをコードする遺伝子のエクソン 19 に DelE746A750 の欠損があり、ゲフィチニブに感受性があるとされている。H1975はエクソン 21 に L858R、エクソン 20 に T790M の置換があり、A549はEGFR遺伝子に変異がない。H1975、A549はゲフィチニブの感受性が低いとされている。細胞を放射線照射単独またはゲフィチニブ単独で処理をした後、あるいは放射線照射にゲフィチニブを併用して処理をした後、細胞生存率をCCK-8で評価した。照射線量は2~8 Gy、ゲフィチニブの濃度は1 μ Mであった。EGFRの発現は蛍光色素標識抗ヒトEGFR抗体を用いてフローサイトメトリーで解析した。 125 I]PYKは既報の方法で作成した。各細胞においてゲフィチニブで前処置しなかった場合と前処置した場合において 125 I]PYKの取り込みを調べた。またゲフィチニブ添加後、細胞をヨウ化プロピジウムで染色し、フローサイトメトリーで細胞周期 G₀-G₁ 期、S 期、G₂-M 期の細胞の割合を求めた。

[結果]

放射線単独では PC-9 において A549、H1975 と比較して細胞生存率の低下が顕著であった。ゲフィチニブに対しては PC-9 と HCC827 が A549 や H1975 より感受性が高かった。放射線照射にゲフィチニブを併用した場合、PC-9 と HCC827 では強い増殖抑制が見られた。すべての細胞株でEGFRの発現が確認された。 125 I]PYKの取り込みはPC-9とHCC827がA549やH1975より高く、PC-9とHCC827では 125 I]PYKの取り込みがゲフィチニブの前処理により低下した。ゲフィチニブの添加によりPC-9とHCC827ではS期の細胞の減少が観察されたが、A549やH1975ではS期の細胞の減少はほとんど認められなかった。

[考察]

これまでの検討で放射性ヨウ素標識 PYK の細胞への取り込み程度がゲフィチニブの治療効果に関係することが示されてきた。今回放射性ヨウ素標識 PYK の細胞への取り込み程度が放射線感受性にも関係することを明らかにした。すなわち取り込みが高かった PC-9 と HCC827 では A549 や H1975 と比較して放射線単独あるいはゲフィチニブとの併用において高い殺細胞効果が見られた。ゲフィチニブ感受性と放射線感受性は一致しており、放射線感受性に EGFR 遺伝子変異が関与することが示唆された。

PC-9 と HCC827 ではゲフィチニブ添加により S 期の細胞が減少した。S 期の細胞は放射線抵抗性であるので、S 期の細胞が減少することで PC-9 と HCC827 の放射線に対する反応がより強く表れたと考えられる。

今回放射性ヨウ素標識 PYK として [^{125}I]PYK を用いたが、 ^{125}I を ^{123}I や ^{131}I で置き換えることにより人でのイメージングに応用可能であり、放射性ヨウ素標識 PYK は放射線感受性を予測する有効なイメージング薬剤となる可能性がある。

[結論]

非小細胞肺癌細胞において放射性ヨウ素標識 PYK の取り込みが高い細胞は放射線感受性が高かった。放射性ヨウ素標識 PYK は非小細胞肺癌患者において放射線感受性を予測する有効なイメージング薬剤となる可能性がある。