10.悪性腫瘍・バイオマーカー

[P10-04]Prolonged cetuximab treatment promotes p27^{Kip1}-mediated G1 arrest and autophagy in tongue squamous cell carcinoma

○Kohei Okuyama[1,2], Tomofumi Naruse[3], Souichi Yanamoto[3], Tsuchihashi Hiroki[4], Atsushi Kaida[5], Masahiko Miura[5], Masahiro Umeda[3] (1.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 2.Department of Radiation Medical Sciences, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, 3.Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 4.Department of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, 5.Department of Oral Radiation Oncology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University)

ポスターを表示

【緒言】 EGFRを標的とした分子標的薬セツキシマブ(Cmab)が口腔癌治療に標準的に使用されている．また、その細胞動態に及ぼす分子機構も明らかになってきている。本研究では Cmabの長期処理が腫瘍細胞に及ぼす影響を解明することを目的とした．【方法】細胞周期をリアルタイムに可視化する Fucciを導入した舌癌細胞株 SAS-Fucci細胞を用いた．タンパク解析にはウェスタンブロット法を使用した．【結果】 Cmab処理後の細胞周期動態を解析すると、4～5日という長期間の処理で G1期における細胞周期の停止(G1 arrest)を認めた．赤色蛍光の発現レベルはコントロール群と比較し，有意に増強した．また、それらの細胞の動的解析を行ったところ，細胞遊走能の有意な低下を認め、増殖抑制を認めた．タンパク発現を解析した結果， CmabによるMAPキナーゼ経路の阻害はわずかであった． CmabのEGFRの阻害は明らかであることから、下流のネガティブフィードバックループの切断による下流経路の再活性化が考えられた．さらに，細胞遊走低下による細胞接触ストレスを介した Aktおよび mTOR活性の低下を生じ， Skp2の活性低下， p27^{Kip1}の蓄積，オートファジーの発現を認め，これら一連の細胞動態変化が G1 arrest，細胞増殖抑制因子と考えられた．本結果は Cmabの長期投与がもたらす細胞動態への影響を考慮した新たな治療戦略策定の一助となることが示唆された．
【謝辞】本発表は長崎大学原爆後障害医療研究所放射線災害医療学研究分野鈴木啓司准教授との共同研究である．

©Japanese Society of Oral Oncology