

肺癌とオートファジー

Autophagy in lung cancer

東北大学災害科学国際研究所災害産婦人科学分野講師

東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

東北大学大学院医学系研究科総合地域医療研修センター助教

東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野教授

三木 康宏 *Yasuhiro Miki*

仁平 開人 *Kaito Nihira*

齊藤 涼子 *Ryoko Saito*

笹野 公伸 *Hironobu Sasano*

Key words

LC3, LC3A, p62/SQSTM1, Beclin 1, EGFR-TKI

Summary

近年、癌におけるオートファジーの研究はめまぐるしい進歩を遂げており、癌の発生から進展にかけての各ステージでの役割についても多くの知見が蓄積されつつある。オートファジーは細胞が受けたストレスに対しての耐性機構として注目されてきた現象であり、癌研究では薬剤に対する癌細胞のエスケープ機構としても重要な働きを担っていると考えられている。オートファジー関連

因子の肺癌における発現が報告されるようになり、肺癌でのオートファジーの働きが多種多様であることがわかってきた。本稿ではオートファジー関連因子であるLC3, p62/SQSTM1, Beclin 1の肺腺癌での発現に着目し、さらにわれわれが行ってきた上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)耐性に関するLC3Aの関与について紹介する。

はじめに

肺癌は肺に発生する上皮性の悪性腫瘍であり、世界保健機関(WHO)から発信される情報において、世界的にみても肺癌による死亡者数は全癌死のなかで最も多く、今後も増加の一途をたどると考えられている。本邦では、2013年の癌部位別死亡数において男性は52,054人で第1位、女性は20,680人で第2位であり、男女合計では肺癌によ

る死亡者数は72,734人にも上る。肺癌の治療は主に外科療法(手術)、放射線療法、薬物療法があり、さらに非小細胞性肺癌、特に腺癌では分子標的治療薬である上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI)が広く使用されている。一方で、EGFR-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ)が著効を示した症例であっても、数年以内にはほぼ全例で再

発することが確認されており、この獲得耐性のメカニズムの解明が臨床上の大きな課題として残されている。

オートファジーは従来、細胞が受けたストレスに対しての耐性機構であることが注目されてきたが、さらに細胞の発生・分化、その後の機能維持など多くの現象に関与することが明らかになってきた。癌研究においては発生(initiation)から進展(progression)までのステージに関わっていることが報