

【目的】 スキルス胃がんは腹膜やリンパ節に転移しやすい難治性がんの1つであり、発見時には外科的治療が困難な場合も多く化学療法に頼らざるを得ない。近年、オキサリプラチンは本邦において切除不能進行・再発胃がんに適応となったが、早期に耐性が生じるため奏効する期間は短い。オキサリプラチン耐性の分子機構は報告されているものの、これらの耐性因子を標的とした治療薬の開発には至っておらず、耐性の解除が化学療法における重要な課題である。著者らはスキルス胃がん細胞株を用い、オキサリプラチンの新規耐性因子としてStromal cell-derived factor-2 (SDF-2)を同定した。SDF-2は分子シャペロンであるHsp72により安定化されることで、オキサリプラチン耐性を生じさせるが、SDF-2が耐性を生じさせる分子機構については解明できていない。そこで本研究では、SDF-2の分子機能の解明を中心にオキサリプラチンの新たな耐性機構の解明を目指した。

【方法】 オキサリプラチンまたは小胞体ストレスの誘導剤を細胞に添加したときの、遺伝子発現およびタンパク質発現を定量し、ストレス条件下におけるSDF-2の分子機能を評価した。遺伝子発現はリアルタイムPCR法にてタンパク質発現は免疫蛍光染色およびウェスタンブロット法にて評価した。

【結果】 SDF-2はこれまでに報告されている耐性因子の発現に影響を与えることなく、胃がん細胞株に耐性を獲得させていることが明らかとなった。さらに、SDF-2はオキサリプラチンだけではなく、小胞体ストレスによってもタンパクレベルが上昇することから、ストレス応答を制御する機能を持つことが示唆された。しかし、SDF-2は小胞体ストレス応答のシグナル伝達には影響を与えないことから、タンパク質プロセッシング、小胞輸送やカルシウム濃度制御など小胞体機能の正常化に貢献し、オキサリプラチン耐性を生じさせている可能性が示唆された。

SDF-2の安定化はオキサリプラチン耐性を生じさせる

