

**3-I-3.****A compound mutation of epidermal growth factor receptor in tyrosine kinase inhibitor therapy of non-small cell lung cancer**

(社会人大学院博士課程2年呼吸器・甲状腺外科学分野)

○松原 泰輔、池田 徳彦

(東京医科大学茨城医療センター：呼吸器外科)

中嶋 英治、並川 晴佳、小野祥太郎

古川 欣也

(東京医科大学茨城医療センター：共同研究センター)

宮崎 照雄

(東京医科大学茨城医療センター：病理診断科)

森下 由紀

**Background** : Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations lead to EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC). EGFR mutations have over 400 types in the catalog of somatic mutations in cancer (COSMIC) database, which include substitutions, deletions, insertions and compound mutations. Cobas version 2.0 as companion diagnostic targets the detection of the mutation on a single site regarding frequent 42 EGFR mutations. We investigated the detection of the compound mutation on double sites and the response of EGFR-TKI therapy.

**Method** : A series of 24 NSCLC patients had examination of cobas version 2.0 to detect EGFR mutations from 2016 to 2017, after they had undergone surgery. EGFR mutations were detected by cobas version 2.0 in 10 patients (41.7%). In 14 patients with the result of wild type on cobas version 2.0, direct sequencing was performed using a primer set flanking exon 18 to 21 with surgical samples.

**Result** : A compound mutation was detected by direct sequencing among the patients with the result of wild type on cobas version 2.0. It was L858R and G863D in exon 21, and G863D was not selected by cobas version 2.0. The patient with L858R and G863D had the recurrence after the surgery, and then the response of EGFR-TKI therapy.

**Discussion** : Companion diagnostics including cobas version 2.0 are clinically useful to detect EGFR mutations for EGFR-TKI therapy of NSCLC. In the present study, the result suggests that the compound mutation undetectable by companion diagnostics has the possibility of the response in EGFR-TKI therapy.

**3-I-4.****Search for therapeutic agents for tongue cancer targeting choline transporter-like protein 1 (CTL1)**

(大学院博士課程3年口腔外科学分野)

○柴田 薫

(医学総合研究所)

西島 希、平井 花歩、渡邊才一郎  
(分子予防医学)

山中 力

(口腔外科学分野)

近津 大地

(医学総合研究所、分子予防医学)

稲津 正人

Tongue cancer is the most common type of oral cancer, and its number is increasing every year. The relationship between choline metabolism and cell proliferation receive attention in recent years. Choline transporter-like proteins (CTLs) are highly expressed in cancer cells, and it has been revealed that inhibiting choline transport causes cell growth suppression and apoptosis.

Previous studies have elucidated the characteristics of choline uptake function and the molecular entity of choline transporter using human tongue carcinoma cell line HSC-3 and confirmed that choline transporter-like protein 1 (CTL1) is highly expressed. CTL1-mediated choline transport system provides a potential new target for tongue cancer therapy.

Therefore, we searched for organic compounds having CTL1 inhibitory activity and conducted research toward the development of new therapeutic agents for tongue cancer.

We found the compound X from 500 plant-derived natural organic compounds in HSC-3 cells that inhibited choline uptake and cell viability in a concentration

dependent manner. In addition, compound X enhanced caspase-3/7 activity and induced cell death in HSC-3 cells. C2 ceramide is a cell-permeable analog of naturally occurring ceramide, causing caspase-dependent cell death. C2 ceramide also enhanced caspase-3/7 activity and induced cell death in HSC-3 cells. It is considered that compound X induces apoptotic cell death through increased ceramide.

### 3-I-5.

#### 頭頸部扁平上皮癌細胞株に対する HDAC6 阻害剤とプロテアソーム阻害剤との相乗的殺細胞効果と非アポトーシス誘導の分子メカニズムの検討

(耳鼻咽喉科頭頸部外科)

○服部 和裕、塚原 清彰

(生化学)

高野 直治、風間 宏美、森谷 昇太

宮澤 啓介

頭頸部癌治療は手術治療、化学放射線治療が主体である。近年では分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の開発もあり、治療の選択肢は増えてきた。しかしながら、依然として進行頭頸部癌の5年生存率は50%以下であり新規治療法の開発が望まれる。当研究室では、多発性骨髄腫細胞株や乳癌細胞株にプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブ (BZ) と汎HDAC阻害薬を併用することで殺細胞効果の増強が得られることを明らかとしてきた。そのため、頭頸部腫瘍癌においてもこの薬剤の組み合わせが効果的であるか調べることにした。頭頸部癌の組織型は90%以上が扁平上皮癌であることから、頭頸部扁平上皮癌由来細胞株であるCAL27とDetroit562細胞を用いてBZとHDAC6阻害薬の併用効果について検証を行った。

CAL27とDetroit562にBZとHDAC6阻害剤リコリノスタット (Rico) を同時添加培養すると、48時間以内に強力な相乗的殺細胞効果が得られた。この殺細胞効果はcaspase-3の活性化は非常に弱く、Z-VAD fmk添加でも抑制されないことから細胞形態を併せてnon-apoptotic cell deathであることが示された。BZとRicoはCAL27細胞にオートファジーを誘導したが、オートファジー阻害剤3-MA添加で

も殺細胞効果が減弱されず、autophagic cell deathも否定的であった。一方、両薬剤により活性酸素種 (ROS) の上昇が認められ、N-acetyl cysteineならびにRIPK1阻害剤necrostatin-1により有意に細胞死は抑制された。さらにBZで誘導される細胞質内のユビキチン化タンパク質凝集体の形成がRico添加により抑制され、かつ、両薬剤併用によりERストレス負荷が増大した。

以上より、BZとRicoとの併用により頭頸部癌細胞株に対して誘導される強力なnon-apoptotic cell deathは、細胞内タンパク質処理の破綻に伴うERストレス負荷とROSの発生を伴うnecroptosis様細胞死であることが示唆された。

### 3-II-1.

#### Evaluation of liver fibrosis and functional reserve through extracellular volume from iodine density images using dual-energy CT

(社会人大学院博士課程3年放射線医学分野、東京医科大学病院：放射線科)

○小久保玲志

(東京医科大学病院：放射線科)

齋藤 和博、山田 隆文、田中 太郎

代田 夏彦、田島 祐、鈴木 邦仁

※抄録の掲載を辞退する。

### 3-II-2.

#### Predictive factor of relapse after reducing dose of oral 5-aminosalicylic acid in patients with remission of ulcerative colitis

(大学院博士課程3年消化器内科)

○班目 明

(消化器内科)

福澤 誠克、松本 泰輔、勝呂 麻弥

香川 泰之、小山 洋平、森瀬 貴之

杉本 暁彦、山内 芳也、河野 真

糸井 隆夫

(消化器内視鏡学)

山口 隼、河合 隆

Objective : 5-Aminosalicylic acids (5-ASA) is effective