

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	谷 哲 夫
論文審査担当者	主 査	内科学	別 役	智 子
先端医科学	河 上	裕	外科学	浅 村 尚 生
泌尿器科学	大 家	基 嗣		
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成28年 1月13日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Activation of EGFR bypass signaling by TGF $\alpha$ overexpression induces acquired resistance to alectinib in ALK-translocated lung cancer cells (ALK融合遺伝子陽性肺癌細胞株においてTGF $\alpha$ 過剰発現によるEGFR経路活性化がアレクチニブに対する獲得耐性を誘導する)				
<p>本論文では、ALK融合遺伝子を有する肺癌細胞株へのALK阻害剤alectinibの慢性曝露により耐性株を作成して、その耐性化機構を解析した。その結果、TGF<math>\alpha</math>の過剰発現を介したEGFR経路の活性化により、alectinibに対する耐性化をきたすこと、EGFR阻害剤afatinibの併用が耐性株にも効くことを見いだした。</p> <p>審査では、alectinibの適応例、臨床試験での有効性について問われ、AlectinibはALK融合遺伝子を有する症例の2nd line以降に適応となっているが、1st lineで使用可能なcrizotinibと比較する臨床試験が現在進行中であると回答された。臨床試験の有効性に関してはALK阻害薬未治療例への奏効率は93.5%、無増悪生存期間は27.5ヶ月、ALK阻害剤既治療例への奏効率は53.5%と回答された。TGF<math>\alpha</math>過剰発現の機序について問われ、今回の検討では明らかでないが、他の分子標的薬での報告から推測するとTGF<math>\alpha</math>のgene amplificationや転写因子の関与の可能性が考えられると回答された。耐性株への薬剤投与後に、AKTやERKなどの下流シグナル分子のリン酸化レベルが時間によって異なる機序について問われ、本耐性株の下流シグナルのクロストークに関してはまだ不明であるが、EML4-ALKを有する細胞株に対するALK阻害薬投与後にMAPK経路の調節因子が変動するとの報告があるので、同様にPI3K/AKT経路の調節因子による変動のために、シグナル分子のリン酸化が、時間経過により異なる可能性があるとして回答された。本研究成果の臨床的意義について問われ、本研究で同定した耐性化機構は多数の臨床検体で確認する必要があること、また、他のALK阻害剤では、臨床検体解析により、EGFR経路による耐性化が主要な機序の一つとして報告されているので、alectinibにおいても耐性化の主要な機構の一つである可能性があるとして回答された。また、alectinib耐性例の中でALKチロシンキナーゼ部位に2次変異を有さない症例を選択して、alectinibとafatinib併用療法の臨床試験を実施することで治療効果が期待できる可能性があるとして回答された。一方、チロシンキナーゼ阻害剤の併用療法による副作用増大の可能性に関しては、すでに実臨床で用いられている2剤であり、alectinibは極めて副作用が少ないことが報告されているが、afatinibはwild type EGFR阻害による副作用の報告も多いため、臨床応用においては慎重な検討が必要と回答された。</p> <p>以上、本研究では検討すべき課題を残すものの、TGF<math>\alpha</math>を介したEGFR経路活性化によるalectinib耐性化の機序を明らかにし、臨床応用につながる有意義な研究であると評価された。</p>				