

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏名	寺井秀樹
論文審査担当者	主査	内科学	別役	智子
先端医科学	佐谷	秀行	病理学	坂元亨宇
泌尿器科学	大家	基嗣		
学力確認担当者	岡野	栄之	審査委員長	佐谷 秀行
			試問日	平成26年 1月20日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Activation of the FGF2-FGFR1 Autocrine Pathway: A Novel Mechanism of Acquired Resistance to Gefitinib in NSCLC (FGF2-FGFR1経路の活性化：非小細胞肺癌のゲフィチニブ耐性獲得における新規メカニズム)				
<p>上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌細胞はEGFR-チロシンリン酸化酵素阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) に対して高度感受性を示すが、長期間の同薬剤への曝露で耐性獲得が生じることが知られている。その機序の約30%程度は依然不明である。申請者らはEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌細胞株 (PC9) に対してEGFR-TKIの一種であるゲフィチニブを低濃度から漸増して長期間曝露することで、耐性細胞株を樹立した。次にその耐性細胞株と従来の感受性細胞株より採取したRNAを用いてcDNAマイクロアレイ解析を行った。その結果、線維芽細胞増殖因子2 (fibroblast growth factor 2 : FGF2) および線維芽細胞増殖因子受容体1 (FGF receptor 1 : FGFR1) の発現が感受性株に比較して耐性株において亢進していた。さらに耐性細胞株において、FGF2-FGFR1経路を阻害することで、ゲフィチニブへの耐性が解除されることを確認した。以上より、肺癌細胞におけるEGFR-TKIへの耐性獲得の新たな機序としてFGF2-FGFR1経路の活性化の関与が示唆された。</p> <p>審査では、マイクロアレイ解析の結果からどのようにFGF、FGFRの経路に着目したかについて質問があった。FGFRの経路が、ゲフィチニブ曝露直後の耐性化に関わる可能性を示唆する過去の報告があったこと、EGFR-TKIに対する耐性化に関してこれまでに報告のある他の経路に関しては、感受性株と耐性株において発現に大きな変化を認めなかったことについて回答された。また、同解析において、一つの遺伝子に対する複数のプローブで、プローブ毎に発現が異なる遺伝子がある理由について質問があり、一部の遺伝子に関してはスプライスバリエント毎に発現が異なることが回答された。FGF2-FGFR1経路の活性化の機序について質問があり、短期曝露においては曝露直後に採取したRNAでの解析でFGF、FGFR系に変動が認められていた点から、EGFRとFGFR経路のクロストークの存在が示唆されるものの、長期曝露においては詳細な機序は不明であると回答された。曝露時のゲフィチニブ濃度の設定についての質問では、患者体内でのゲフィチニブ濃度を再現するため、低濃度からの曝露で約半年間かけて耐性化を獲得させたと回答された。一細胞株での実験結果で、他の細胞株や動物での実験データがないとの指摘があり、今後の検討課題と考えられた。</p> <p>以上のように本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、EGFR遺伝子変異陽性肺癌でのゲフィチニブ耐性獲得におけるFGF2-FGFR1経路の関与を示唆した点で有意義であると評価された。</p>				