

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	額 賀 重 成
<p>論文審査担当者 主 査 内科学 別 役 智 子 (代行 仲嶋 一範)</p> <p>先端医科学 佐 谷 秀 行 外科学 浅 村 尚 生</p> <p>臨床薬剤学 谷川原 祐 介</p> <p>学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：佐谷 秀行</p> <p style="text-align: right;">試問日：平成30年 1月24日</p>				
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Amplification of EGFR Wild-Type Alleles in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Confers Acquired Resistance to Mutation-Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (非小細胞肺癌細胞株において野生型EGFRアレルの増幅はEGFR遺伝子変異選択的チロシンキナーゼ阻害剤に対する獲得耐性をもたらす)</p> <p>本研究は、非小細胞肺癌における第三世代EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) への耐性機序をEGFR-TKIを慢性曝露した耐性細胞を用いて検討され、耐性細胞では野生型EGFRの増幅、EGFRリガンドの増加が認められた。Cetuximabによる受容体とリガンドの結合阻害により感受性は改善し、野生型EGFRを過剰発現させた肺癌細胞株ではリガンド存在下で耐性化が誘導されたことから、野生型EGFRの増幅は耐性機序となることが示された。</p> <p>審査では、野生型EGFRの増幅は変異型EGFRを抑えた結果の現象を見ているだけである可能性を問われた。その他の機序で耐性化した細胞株では変異型EGFRが抑えられているが野生型EGFRの増幅は認められていないことや、H1975株に野生型EGFRを過剰発現した結果、耐性化が誘導されたことから野生型の増幅は耐性機序になり得ると回答された。野生型EGFRの増幅が癌を増殖させるのか、その影響について問われた。変異型EGFRはリガンド非依存性に増殖シグナルが伝達されるが、野生型EGFRにおいてもリガンドによる過剰刺激がある状況では同様のシグナルが伝達されることが推測されることや、様々な癌種でEGFRの過剰発現が見られることから癌の増殖に寄与し得ると回答した。野生型と変異型EGFRが同一細胞に両方発現するのか、またその比率の違いの意義について問われた。次世代シーケンサーの解析では耐性細胞株で双方の塩基配列が認められたことから野生型と変異型の両方が認められると回答された。また、野生型と変異型の比率の違いが様々な耐性機序の起こりやすさに影響するかどうかは不明であり、検討課題であると回答された。ヒトでは同様の耐性機序が認められるかについて問われた。本研究ではヒト検体での検討がなされておらず不明だが、変異型EGFRが消失し野生型EGFRのみが検出されるようになった症例報告があるため実臨床でも起こり得ると回答された。野生型EGFRを標的とした場合、毒性が強くなる可能性について問われた。マウスモデルではcetuximabとの併用はEGFR-TKI単剤治療と比較して体重減少の悪化は認められず、in vivoの検討では毒性は許容できる可能性があるとして回答された。治療初期から多剤併用を行う意義やリガンド自体を阻害する薬物が有効である可能性について問われた。初期から多剤併用を行うことで野生型EGFR増幅による耐性化を抑制できる可能性があるとして回答され、EGFRリガンドの細胞外分泌に関わるADAMファミリータンパク質の阻害は有効である可能性があり、今後の課題としたい旨が回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残すものの、第三世代EGFR-TKIへの耐性機序として新たなコンセプトを提唱した点において有意義な研究であると評価された。</p>				