

氏名	越智宣昭
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5026 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Src mediates ERK reactivation in gefitinib resistance in non-small cell lung cancer (ゲフィチニブ耐性非小細胞肺癌におけるSrcを介した ERK再活性化)
--------	--

論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 那須保友 准教授 阪口政清
--------	--------------------------

#### 学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体(Epidermal growth factor receptor: EGFR)チロシンリン酸化酵素阻害薬の獲得耐性機序を明らかとするため、タバコ特異的ニトロサミンである[4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone]を暴露した EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株(PC-9)を用いて既知の獲得耐性機序とは異なる細胞株(PC9-GR)を樹立した。PC9-GR ではゲフィチニブにより EGFR シグナル経路が一旦は抑制されるものの数時間後に ERK の再活性化を認めた。ゲフィチニブと ERK 阻害剤(U0126)の併用は PC9-GR 細胞のゲフィチニブへの感受性を有意に回復したが、PI3K-Akt 阻害剤(LY294002)の併用ではその効果は認められなかった。また ERK の再活性化と共に上流にある Src のリン酸化レベルの上昇を認めた。一方で ERK を U0126 や ERK 特異的 siRNA を用いて抑制しても Src のリン酸化はみられなかった。このことから Src による ERK 再活性化が誘導されたと考えられた。さらには、EGFR と Src の両者を阻害することにより、PC9-GR は in vitro でも in vivo でもゲフィチニブへの感受性が回復した。これらの結果から、Src を介した ERK 再活性化が新たなゲフィチニブ獲得耐性機序に関与している可能性が示唆され、ゲフィチニブと Src 阻害剤の併用がこの耐性克服に有効であると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、EGFR 阻害剤に対する新しい耐性機構として Src タンパク質の活性化が関与していることを示した研究である。また、Src タンパク質の活性化の原因としてタバコ特異的ニトロサミン(4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) が関与していることも示唆した研究である。この成果は EGFR 阻害剤に対する耐性機構の解明において重要な知見であると認める。

依って本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。