

氏名	田村 朋季
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 5 6 6 1 号
学位授与の日付	平成30年3月23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	Potential influence of interleukin-6 on the therapeutic effect of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations (EGFR遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌患者における Interleukin-6の gefitinib の治療効果における影響)
--------	---

論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 千堂年昭 准教授 平木隆夫
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は、EGFR 陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) における重要な治療法であるが、治療抵抗性の集団が存在する。腫瘍細胞が分泌するインターロイキン (IL) -6 等のサイトカインは、治療抵抗性の潜在的メカニズムの一つといわれている。ゲフィチニブを投与した EGFR 陽性 NSCLC 患者 52 例を後方視的に解析した。腫瘍細胞における IL-6 発現を免疫染色で評価した。24 例が陽性で 28 例が陰性であった。陽性群は陰性群と比べて無増悪生存期間が有意に短かった。細胞株モデルで IL-6 の EGFR-TKI の効果に対する影響を評価した。IL-6 高発現細胞株では EGFR-TKI と抗 IL-6 抗体の併用は EGFR-TKI の感受性を有意に改善した。結論：IL-6 高発現の EGFR 陽性 NSCLC は、ゲフィチニブの効果が高い可能性がある。

論文審査結果の要旨

ヒト上皮成長因子増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異を有する肺癌に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が有効であることが知られているが、治療による EGFR-TKI 獲得耐性が知られており、獲得耐性の機構の解明は耐性克服のために重要な研究テーマである。

本研究では腫瘍細胞における IL-6 の発現が EGFR 変異陽性肺癌における EGFR-TKI の獲得耐性に関与することを、臨床検体を用いて示し、細胞株を用いた *in vitro* の実験で確認した。

委員からは、本知見を踏まえた今後の治療戦略についての質問があったが、抗 IL-6 抗体と EGFR-TKI の併用臨床試験により抗 IL-6 抗体の耐性獲得に対する効果を検証する例を挙げて回答がなされた。

本研究は EGFR-TKI の耐性克服に向けた IL-6 の関与を示した知見を得たものとして価値のある業績と認める

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。