

氏名	鳥越 英次郎
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 5794 号
学位授与の日付	平成30年6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	Tumor-suppressive effect of LRIG1, a negative regulator of ErbB, in non-small cell lung cancer harboring mutant EGFR (ErbB抑制因子である LRIG1のEGFR変異型非小細胞肺癌における腫瘍抑制効果)
--------	--

論文審査委員	教授 前田嘉信	教授 吉野 正	教授 木浦勝行
--------	---------	---------	---------

学位論文内容の要旨

EGFR 遺伝子変異は肺癌におけるドライバー遺伝子変異であり、治療の標的とされている。Leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain protein-1 (LRIG1) は膜貫通タンパク質であり、ErbB ファミリー(EGFR、HER2-4)に対する抑制効果を有することが報告されている。脳腫瘍においては、LRIG1 は野生型 EGFR よりも変異型 EGFR に対してより強い抑制効果を示すが、肺癌に特徴的なキナーゼ領域の変異型 EGFR に対する LRIG1 の効果に関する報告は無い。今回我々は、LRIG1 が EGFR 変異型肺癌に及ぼす影響を研究した。肺癌細胞株・肺癌手術検体の LRIG1 の発現を定量 PCR で測定し、正常気管支上皮細胞株・非癌部肺検体と比較したところ、肺癌細胞株・肺癌組織では LRIG1 の発現が低下していた。EGFR 変異型肺癌細胞株に LRIG1 の遺伝子導入を行ったところ、変異型 EGFR の発現は低下し、増殖能・浸潤能・遊走能・腫瘍形成能も著しく低下した。また、LRIG1 は EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤の耐性機序として知られる HER2、MET、IGF-1R の活性化、さらには上皮間葉転換も抑制することが判明した。LRIG1 は EGFR 変異型肺癌に対して強力な抗腫瘍効果を示し、新規治療標的となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌において EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤 TKI は優れた臨床効果を発揮している。一方で、薬剤耐性を含め肺癌治療のさらなる発展のためにその病態解明が望まれている。

本研究では、LRIG1 という膜貫通蛋白質に注目し EGFR 変異型肺癌における役割を検討した。肺癌の細胞株、手術検体、CCLE データベースを使って検討した結果、肺癌とくに EGFR 変異型肺癌において LRIG1 の発現が低下していること、LRIG1 遺伝子の導入によって EGFR の発現が低下し腫瘍増殖も低下することが明らかとなった。さらに EGFR、HER2、MET 以外にも IGF1R の発現も低下していることが新たに明らかとなり、LRIG1 が従来の分子標的薬にない抗腫瘍効果を発揮する治療ターゲットになり得ることが示唆された。

委員からは腫瘍抑制効果のさらなるメカニズムと今後の臨床応用について質問があり、発表者と討議を行った。本研究は LRIG1 の EGFR 変異型肺癌における役割を初めて明らかにし、治療標的としての可能性を示唆させる価値ある業績と考えられる。

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。