

氏名	加藤 有加
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5854号
学位授与の日付	平成30年12月27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	Combined effect of cabozantinib and gefitinib in crizotinib-resistant lung tumors harboring <i>ROS1</i> fusions (クリゾチニブ耐性 <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性肺癌に対するカボザンチニブとゲフィチニブの併用療法による効果)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 千堂年昭 准教授 大内田守

学位論文内容の要旨

ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるクリゾチニブは、ROS1 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) に対して著明な腫瘍縮小効果を示すが、必然的に薬剤耐性を獲得するため、当該 NSCLC に対する新しい治療戦略が必要とされている。我々は、ROS1 融合遺伝子を有する肺癌細胞株 (HCC78) から樹立したクリゾチニブ耐性 HCC78R 細胞株を使用し、リン酸化受容体チロシンキナーゼアレイ及び次世代シーケンサー (NGS) 等を用いて解析した結果、上皮成長因子受容体 (EGFR) のリン酸化、当該シグナル伝達経路の活性化及び当該受容体のリガンドの一つである HB-EGF の増加並びに AXL のアップレギュレーションを認めた。また、HCC78R 細胞に、EGFR-TKI を投与したところ顕著な細胞増殖抑制を認め、更に AXL-阻害剤であるカボザンチニブ等との併用投与は、EGFR-TKI 単独投与と比較してより有効であることが示された。当該有効性は、異種移植マウスモデルにおいても同様の結果であった。したがって、カボザンチニブと EGFR-TKI との併用投与は、ROS1 融合遺伝子を有する NSCLC 患者に対する有用な治療戦略の一つとなり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるクリゾチニブは、ROS1 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌に対して著明な抗腫瘍活性を示すが、薬剤耐性を獲得することが多く、臨床現場ではその克服が大きな課題である。

本研究は、ROS1 融合遺伝子を有する肺癌細胞株 (HCC78) から樹立したクリゾチニブ耐性細胞株 (HCC78R) を用いて、その耐性機構を解明し、新たな分子標的薬の併用の有効性を示した前臨床研究である。

HCC78R 細胞では、上皮成長因子受容体 (EGFR) とそのリガンドである HB-EGF、さらに AXL の発現上昇が認められ、EGFR-TKI による抗腫瘍効果と AXL 阻害剤であるカボザンチニブの併用効果が *in vitro* および *in vivo* で観察された。

委員からは、耐性株での ROS1 mRNA 発現に差がみられないとの指摘があったが、本研究者はタンパク質レベルでの制御の可能性があると回答した。また、EGFR と AXL 活性化のメカニズムについての質問には、これらの分子が 2 量体を形成しているという報告を挙げて回答した。

本研究は、ROS1 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI とカボザンチニブの併用治療の可能性を示した点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。