

氏 名 全 雪霞 (Tong Xuexia)
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第543号
学位授与年月日 令和2年3月19日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 椎名 浩昭
副査 准教授 岡本 貴行

論文審査の結果の要旨

肺がんは全世界規模で死亡数の最も多い疾患である。組織型では、最も多い腺がん (50%) を含む非小細胞がんが85%を占める。非小細胞肺がんの薬物療法は、1) 分子標的薬：上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) などに対するチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) と2) 免疫チェックポイント阻害剤で、必要に応じて3) 細胞傷害性抗がん剤：シスプラチンや葉酸代謝阻害剤であるペメトレキセド (pemetrexed, PEM) が使用される。非小細胞肺がんに対する EGFR-TKI の治療中多くの症例に薬剤耐性が生じるが、その耐性獲得の機序は不明な点が多い。当該教室のこれまでの研究により、EGFR をドライバー遺伝子変異としてもつ非小細胞肺がん細胞株 PC-9 の PEM 耐性株 PC-9/PEM は Akt セリン/スレオニンキナーゼの活性化と EGFR-TKI 耐性を獲得していることが明らかとなった。そこで申請者は、さらに細胞分子生物学的解析を行った。

- 1) リン酸化抗体アレイ解析により、PC-9 細胞株に比較してPC-9/PEM 細胞株ではProtein tyrosine kinase 2 (PTK2) のリン酸化が亢進していることを明らかにした。
- 2) PTK2 キナーゼ阻害剤および EGFR-TKI を併用することで、EGFR-TKI 耐性を獲得している PC-9/PEM 細胞レベルおよび細胞株を異種移植したマウスモデルにおいて治療効果があることを明らかにした。
- 3) さらに、EGFR-TKI であるエルロチニブ耐性 PC-9/ER 細胞株を樹立し、その細胞株に PTK2 キナーゼ阻害剤および EGFR-TKI を併用することで、治療効果があることを明らかにした。

以上の結果は、EGFR をドライバー遺伝子変異としてもつ非小細胞肺がんの薬物療法として、EGFR-TKI と現在開発が進められている PTK2 キナーゼ阻害剤との併用が有効であり、がん組織における PTK2 のリン酸化がより特異的なバイオマーカーになり得ることを示した基礎的および臨床的に極めて重要な研究で、学位授与に値すると判断した。