

氏名	内田 亜希子
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 3326 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯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	Activation of downstream EGFR signaling provides gefitinib-resistance in cells carrying EGFR mutation (変異型EGFR発現細胞株への活性化EGFR下流シグナル導入によるgefitinib耐性化)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 伊達 洋至 助教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

EGFR 遺伝子変異を有する肺腺癌においては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 gefitinib に対し劇的な奏効例を認めるが、通常、これらの症例もやがて耐性を獲得する。耐性獲得のメカニズム解明の一助として、HEK293T 細胞に野生型 (WT) または変異型 (L858R) の EGFR を導入し、後者に対しさらに K-Ras12V を導入した。EGFR-WT を発現させた 293T 細胞では親細胞と同様、gefitinib 存在下で全く増殖抑制効果はなかったが、EGFR-L858R を発現させた細胞では著明な感受性を認めた。逆に EGFR-L858R と K-Ras12V 両方を導入した細胞は、gefitinib 存在下でも増殖可能であった。さらに欠失型 EGFR を発現する肺腺癌細胞株 PC-9 に K-Ras12V を発現させると、gefitinib に耐性化した。gefitinib 投与後の Erk と Akt のリン酸化の低下は K-Ras 発現により消失した。これらの結果は、EGFR 下流のシグナル分子の活性化変異が gefitinib 耐性を誘導する可能性を示唆する。

論文審査結果の要旨

本研究は肺腺癌治療薬 Gefitinib に感受性を示す EGFR 遺伝子変異陽性細胞の、Gefitinib 耐性獲得様式を検討したものである。本研究者は、HEK293 細胞に野生型又は変異型 (L858R) の EGFR 発現ベクターを導入し、後者には更に K-ras 12V を導入して細胞増殖や Gefitinib 感受性及びタンパク質レベルの解析を行なった。野生型 EGFR を発現させた HEK293 細胞は親細胞と同様に、Gefitinib による増殖阻害を示さなかったが、EGFR(L858R) を発現させた細胞では著明な感受性を示した。ところが、EGFR(L858R) と K-ras 12V とを共に発現している細胞は Gefitinib 存在下でも増殖可能であった。さらに、欠失型 EGFR を発現する肺腺癌細胞株 PC-9 に K-ras 12V を発現させると、Gefitinib に耐性を示すようになった。また、Gefitinib 投与後に見られる ERK と AKT のリン酸化の低下は、K-ras 12V 発現により消失した。これらの事実から、EGFR 下流のシグナル分子の活性化が Gefitinib 耐性を誘導する可能性が示唆された。

以上のように、本研究は非小細胞肺癌の Gefitinib に対する耐性獲得に、EGFR よりも下流に位置する因子の変化が関与する可能性を具体的に示したもので、意義ある研究成果と認めた。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。