

氏名	武田洋正
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 4827 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 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	Vandetanib is effective in EGFR-mutant lung cancer cells with PTEN deficiency (バンデタニブはPTENを欠損したEGFR変異を有する肺癌細胞に有効である)
--------	---

論文審査委員	教授 三好 新一郎 教授 竹居 孝二 准教授 小阪 淳
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (*EGFR*) は癌の進展に関与している分子であり、*EGFR* 変異を有する癌細胞は、*EGFR* のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) が高い有効性を示す。*PTEN* 遺伝子は癌抑制遺伝子の一つであり、*PTEN* の欠損は *EGFR*-TKI への耐性機序の一つである。今回 *EGFR* 変異と *PTEN* 欠損の両者を有する肺癌細胞株 (H1650 細胞株) において、バンデタニブの有効性を検証した。H1650 細胞株に対して *in vitro* でゲフィチニブとバンデタニブの感受性を測定したところ、バンデタニブに対してより高い感受性を示した。また *in vivo* (マウス皮下腫瘍モデル) においても同様の結果であった。薬剤暴露下の H1650 細胞株のタンパク発現状況を確認したが、感受性の差を説明できる結果は得られなかった。次に *PTEN* 欠損の H1650 細胞株に *PTEN* 遺伝子を導入したところ、*in vitro* ではゲフィチニブに対する感受性に差は認められなかったが、*in vivo* ではゲフィチニブが *PTEN* 導入株のみに対して有効であった。次に H1650 細胞株と同様の *EGFR* 変異を持ち、*PTEN* が発現している PC-9 細胞株の *PTEN* 発現を抑制した。その結果、バンデタニブの場合と比較して、ゲフィチニブに対する感受性をより強く低下させた。*PTEN* 欠損は *EGFR* 変異を有する肺癌細胞においてゲフィチニブへの耐性に関与しているが、バンデタニブはその耐性を克服することが示唆された。

論文審査結果の要旨

PTEN 遺伝子は癌抑制遺伝子の一つであり、*PTEN* の欠損は上皮成長因子受容体-チロシンキナーゼ阻害剤 (*EGFR*-TKI) に対する耐性機序の一つである。

本研究は *EGFR* 変異と *PTEN* 欠損の両者を有する H1650 肺癌細胞株において、バンデタニブの有効性を検証したものである。H1650 細胞株のゲフィチニブとバンデタニブに対する感受性を *in vitro* で測定したところ、バンデタニブに対してより高い感受性を示した。また、*in vivo* においても同様の結果であった。H1650 細胞株に *PTEN* 遺伝子を導入したところ、*in vivo* でゲフィチニブに対する感受性が増強した。次に H1650 細胞株と同様の *EGFR* 変異を持ち、*PTEN* が発現している PC-9 細胞株において *PTEN* 発現を抑制したところ (PC-9-*PTEN*(-))、バンデタニブに比較して、ゲフィチニブに対する感受性をより強く低下させた。本研究は、*PTEN* 欠損は *EGFR* 変異を有する肺癌細胞においてゲフィチニブへの耐性に関与しているが、バンデタニブはその耐性を克服すること示唆したものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。