

氏名	二宮 崇
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 4837 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	Afatinib Prolongs Survival Compared with Gefitinib in an Epidermal Growth Factor Receptor-Driven Lung Cancer Model (アファチニブは活性型上皮成長因子受容体肺癌モデルにおいてゲフィチニブよりも生存を延長する)
--------	--

論文審査委員	教授 豊岡 伸一 教授 千堂 年昭 准教授 片山 博志
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

次世代上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるアファチニブなどの不可逆性 ErbB ファミリー阻害剤は、ゲフィチニブなどの可逆性 EGFR-TKI よりも強く活性型 EGFR 遺伝子変異 (エクソン 19 欠失およびエクソン 21 L858R 変異) 肺癌を抑制することや、T790M 変異による耐性の克服が期待されている。我々はエクソン 19 欠失肺癌トランスジェニックマウスモデルに対して、アファチニブとゲフィチニブをそれぞれ 4 週間投与した。薬剤投与後の腫瘍はアファチニブ投与群において少ない傾向にあった。病理組織像ではゲフィチニブ投与群で明らかな結節腫瘍の残存が認められた。次に、それぞれの薬剤を持続投与し生存期間を比較したところ、アファチニブはゲフィチニブよりも生存期間を有意に延長した。最後に、T790M 変異を有する EGFR-TKI 耐性細胞株のゼノグラフトモデルに対しアファチニブとベバシズマブの併用投与を行ったところ、それぞれの単剤投与よりも強い抗腫瘍効果が認められた。アファチニブはエクソン 19 欠失肺癌においてゲフィチニブよりも有用であり、T790M 耐性肺癌に対してはベバシズマブとの併用が有用であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌に対する、非可逆性 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるアファチニブの効果について検討し、さらに血管新生阻害剤であるベバシズマブとアファチニブの併用効果を検討したものである。アファチニブの抗腫瘍効果が可逆性 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブの抗腫瘍効果よりも強力であり、マウスを用いた検討でもゲフィチニブと比べ同じ投与量で生存期間の延長がみられることを明らかにした。また、アファチニブとベバシズマブの併用効果を動物実験で明らかにした。これらの知見は今後の臨床に役立つ重要な知見であり価値のある業績と認める。

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。