

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 八杉昌幸                                    |
| 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 5027 号                              |
| 学位授与の日付 | 平成 26 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<br>(学位規則第 4 条第 1 項該当) |

|        |   |
|--------|---|
| 学位論文題目 | Everolimus prolonged survival in transgenic mice with EGFR-driven lung tumors<br>(エベロリムスは上皮成長因子受容体遺伝子改変肺がんマウスの生存を延長させた) |
|--------|---|

|        |                          |
|--------|--------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 三好新一郎 教授 西堀正洋 教授 柳井広之 |
|--------|--------------------------|

### 学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナルの下流にある mTOR は蛋白合成、細胞増殖、代謝などの制御に重要な役割を果たしており、悪性腫瘍においては EGFR-mTOR 伝達経路に異常をきたしていることが多い。エベロリムスは経口の mTOR 阻害剤であり、いくつかの癌腫においてその抗腫瘍効果が明らかにされている。我々は、肺癌細胞株と EGFR 遺伝子改変マウスを用いてエベロリムスの抗腫瘍効果を検討した。エベロリムスに対する肺非小細胞癌細胞株の感受性は、EGFR 遺伝子変異の有無に関わらずほぼ同等であった。L858R 変異を有する EGFR 遺伝子改変マウスに 5 週齢から 20 週齢までエベロリムスを投与したところ、肺表面の腫瘍数は有意に抑制された。さらにエベロリムスを長期継続投与することにより、有意な生存期間の延長が認められた。エベロリムスは *in vitro* ではアポトーシスとオートファジーを誘導していた。しかしながら、EGFR 遺伝子改変マウスにおいてはアポトーシスおよびオートファジーは確認されず、血管新生が抑制されていた。エベロリムスは血管新生を抑制することにより、活性型 EGFR 遺伝子変異を有する肺癌への有効性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナルの下流にある mammalian target of rapamycin (mTOR) は蛋白合成、細胞増殖、代謝などの制御に重要な役割を果たしており、悪性腫瘍においては EGFR-mTOR 伝達経路に異常を来していることが多い。本研究は、肺癌細胞株と EGFR 遺伝子改変肺癌マウスを用いて mTOR 阻害剤であるエベロリムスの抗腫瘍効果を検討したものである。本研究者はエベロリムスに対する肺非小細胞癌細胞株の感受性は、EGFR 遺伝子変異の有無に関わらずほぼ同等であること。また、エベロリムスは EGFR 遺伝子改変肺癌マウスに対して肺表面の腫瘍数を有意に抑制し、生存期間を延長することを示した。さらに、エベロリムスは肺癌細胞株ではアポトーシスおよびオートファジーを誘導していたが、EGFR 遺伝子改変肺癌マウスではそれらは確認されず、血管新生が抑制されることを示した。これらの知見は、エベロリムスの EGFR 遺伝子変異肺癌に対する抗腫瘍効果を示唆したものであり、意義あるものと見なせる。

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。