

氏名	大澤昌宏
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 5387 号
学位授与の日付	平成28年 6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	Effect of Vandetanib on Lung Tumorigenesis in Transgenic Mice Carrying an Activating <i>Egfr</i> Gene Mutation (活性型 <i>EGFR</i> を発現させたトランスジェニックマウスにおけるバンデタニブの効果について)
論文審査委員	教授 豊岡 伸一 教授 加藤 宣之 准教授 片山 博志

#### 学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対して、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤や EGFR モノクローナル抗体の有用性が臨床研究において証明され、実地臨床に使用されている。さらに、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は腫瘍の増殖や進展に関わっていることが知られており、非小細胞肺癌において同因子に対するモノクローナル抗体の有用性が証明されている。これらを踏まえ、我々は EGFR と VEGF の両者を阻害することにより、さらに高い抗腫瘍効果を期待した。

バンデタニブ (以下、本剤) は EGFR と VEGF 受容体の両者を標的とする経口チロシンキナーゼ阻害剤である。そこで我々は活性化 EGFR 遺伝子変異を有するトランスジェニックマウスに本剤を投与し、抗腫瘍効果を評価した。7 週齢からトランスジェニックマウスに本剤の投与を開始したところ、投与 7 日目には肺腫瘍は消失し、投与継続により非投与例が 17 週齢までの生存期間であったのに対し、28 週齢まで生存期間が延長した。肺腫瘍の再発は 20 週齢の時点で確認されており、耐性獲得腫瘍を解析したところ耐性獲得機構としてインスリン様成長因子 1 受容体の活性化やアポトーシス促進性の Bcl-2 ファミリータンパク質である BIM の低下が関与している可能性を示した。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、上皮成長因子受容体変異肺癌に対する、上皮成長因子受容体、並びに血管内皮細胞増殖因子受容体の両者を標的とする経口チロシンキナーゼ阻害剤であるバンデタニブの効果、マウスモデルで研究したものである。バンデタニブの上皮成長因子受容体変異肺癌における耐性メカニズムについて重要な知見を得たものとして価値の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。