

氏名	本多 宣裕
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 5582 号
学位授与の日付	平成29年9月29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	Effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on EGFR- or fusion gene-driven lung cancer cells (上皮成長因子受容体活性型変異及び融合遺伝子活性型変異を有する肺癌細胞におけるEGCGの効果)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 片山博志 教授 渡部昌実

### 学位論文内容の要旨

EGFR チロシンキナーゼリン酸化酵素阻害薬や EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinases) チロシンキナーゼ阻害薬は、EGFR 遺伝子変異や EML4-ALK 遺伝子変異を有する非小細胞性肺癌の抑制効果を有することが知られている。エピガロガテキングレート[(-)-epigallocatechin-3-gallate: EGCG]もまた、さまざまなシグナル伝達を抑制し、癌細胞の増殖や血管新生を抑制することが報告されている。今回、我々は EGFR 変異株とその耐性株、EML4-ALK、SLC34A2-ROS1 転座陽性肺癌細胞株を用いて EGCG による細胞増殖の抑制と血管新生阻害について検討した。EGCG は、EGFR およびその下流シグナルである AKT、ERK 活性を抑制していた。また EGCG は ALK、ROS1 融合遺伝子の下流シグナルも抑制していた。*in vivo* の実験では、EGFR 遺伝子変異及び ALK、ROS1 融合遺伝子を有する肺癌細胞株を移植した異種移植片モデルに EGCG を投与したところ、EGCG 投与群ですべての細胞株の腫瘍増殖を抑制することが判明した。また異種移植片モデルを用いて、血管内皮細胞に特異的に発現している CD31 を免疫組織染色で検討したところ EGCG 投与群で CD31 陽性新生血管が抑制されていることが判った。更に組織の低酸素状態で腫瘍組織から分泌され血管新生に関与するとされる HIF1- $\alpha$  (Hypoxia-induced factor) の発現も EGCG は抑制していることが判明した。これらの結果から EGCG は新生血管の抑制および、EGFR や ALK、ROS1 のシグナルを不活化することを通じて腫瘍細胞の増殖を抑制することが考察される。

### 論文審査結果の要旨

本研究ではエピガロカテキングレート (EGCG) が EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子を有する肺癌細胞株に対して、細胞増殖抑制や血管新生阻害効果を有していることを、分子レベルでの変化も確認し、*in vitro*, *in vivo* の系で示した。EGCG は様々なシグナルの抑制効果により、抗腫瘍効果を示すことが示された。

委員からは、EGFR の活性化の抑制についてのメカニズムを質問されたが、今までの知見として EGCG が細胞膜に直接作用する可能性があることを回答した。

本研究は EGCG の多様な抗腫瘍効果について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位と得る資格があると認める。