

氏 名	工藤 健一郎
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 5589 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	Triplet therapy with afatinib, cetuximab and bevacizumab induces deep remission in lung cancer cells harboring EGFR T790M <i>in vivo</i> (<i>vivo</i> モデルでの EGFR T790M 陽性肺癌においてアファチニブ, セツキシマブ, ベバシズマブの3剤併用療法は深い寛解をもたらす)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 那須保友 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) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は EGFR 陽性肺癌の治療戦略を劇的に変えた。しかし、耐性は必須であり主たる耐性原因は T790M の 2 次変異である。本研究では EGFR T790M 陽性肺癌細胞株でのアファチニブ、セツキシマブ、ベバシズマブによる 3 剤併用療法の効果を検討した。

3 剤併用療法は、H1975 (EGFR L858R + T790M) および RPC-9 (EGFR del19 + T790M) 細胞を植え込んだゼノグラフトモデルにおいて病理学的完全寛解を誘導した。マウスの体重減少は見られなかった。3 剤併用療法群では、腫瘍における CD31 陽性血管内皮細胞および Cleaved-caspase3 陽性細胞の有意な減少がみられた。これは、病理学的完全寛解に至った機序の 1 つが、ドライバーオンコプロテインおよび VEGF の強力な阻害による血管新生の抑制およびアポトーシスの誘導であることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

上皮成長受容体 (EGFR) 変異を有する肺癌に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が奏功するが EGFR 遺伝子のコドン 790 番に T790M 変異が存在した場合、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に対して抵抗性を示すことが知られており EGFR 遺伝子変異を有する肺癌治療における課題となっている。

本研究では薬剤抵抗性を示す EGFR T790M 変異陽性肺癌に対して、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるアファチニブ、抗 EGFR 抗体であるセツキシマブ、血管新生阻害剤であるベバシズマブによる 3 剤併用療法により、*in vivo* モデルにおいて顕著な抗腫瘍効果と病理学的な完全奏功を認めることを示した。委員からは今後の臨床応用についての質問があったが、3 薬の容量設定について更なる検討が必要であるものの、基礎的検討を主眼とする本研究の結果より、今後、有望な治療戦略であるとの回答がされた。

本研究は、現在、薬剤抵抗性のため課題となっている EGFR T790M 変異肺癌に対する新しい治療戦略について、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) の学位を得る資格があると認める。