

| | |
|---------|--------------------------------------|
| 氏名 | 難波 圭 |
| 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 5871 号 |
| 学位授与の日付 | 平成31年3月25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 | Activation of AXL as a preclinical acquired resistance mechanism against osimertinib treatment in <i>EGFR</i> -mutant non-small cell lung cancer cells (EGFR 変異陽性非小細胞性肺癌におけるオシメルチニブ耐性機構としての AXL 活性化) |
|--------|--|

| | | | |
|--------|---------|---------|---------|
| 論文審査委員 | 教授 前田嘉信 | 教授 平沢 晃 | 教授 木浦勝行 |
|--------|---------|---------|---------|

学位論文内容の要旨

Osimertinib は EGFR 変異型進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の一次治療として従来の分子標的薬より優れた有効性が示された。しかし osimertinib も最終的には耐性化が問題となり、耐性克服のための新しい治療戦略が必要である。いくつかの耐性機序は解明されているが、一次治療として osimertinib が使用された場合の耐性機序については解明が不十分である。

本研究では、5 種類の EGFR 変異陽性 NSCLC 細胞から 9 種類の osimertinib 耐性株を樹立し、分子プロファイルを解析した。

NGS を用いた検索では C797S 変異などの二次的変異を認めなかったが、いくつかの耐性株では MET 遺伝子増幅や EMT を認めた。さらに AXL の発現に着目したところ、AXL 過剰発現耐性株において AXL ノックダウンによる細胞増殖の抑制を認め、また osimertinib と AXL 阻害剤である cabozantinib の併用療法によって in vitro、in vivo において細胞増殖の抑制が確認された。

結論として、AXL は osimertinib に対する耐性克服のための治療標的となりうると考えられた。

論文審査結果の要旨

EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌において EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤 Osimertinib は優れた臨床効果を発揮している。一方で、Osimertinib は薬剤耐性が問題となっており、肺癌治療のさらなる発展のために耐性機序の解明が望まれている。

本研究では、in vitro で肺癌細胞株に Osimertinib を負荷して作成した耐性株を用いて解析し、MET 遺伝子増幅や AXL 発現上昇を見出している。AXL 発現上昇株については、siRNA によるノックダウンや薬剤による抑制にて細胞株の増殖抑制効果を検証した後に、Xenodraft model において Osimertinib との相乗効果を明らかにしている。

委員からは耐性株の導入方法、薬剤耐性獲得の用語の定義、相乗効果のメカニズムについて質問があり、発表者と討議を行った。

本研究は AXL 発現上昇が、EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌において Osimertinib の薬剤耐性の原因となり得ること、さらに治療標的としての可能性を示唆させる価値ある業績と考えられる。

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。