

氏名	萱谷 紘枝
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 6292 号
学位授与の日付	2020 年 12 月 27 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	Beneficial effect of erlotinib and trastuzumab emtansine combination in lung tumors harboring EGFR mutations (EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対するエルロチニブ・トラスツズマブエムタンシン併用の有用性)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 阪口政清 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)は EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する標準治療であるが、耐性獲得は不可避である。我々は、臨床研究で EGFR 変異肺癌において HER2 発現が EGFR-TKI の効果減弱を予測する可能性を報告した。これを踏まえて、EGFR 変異肺癌において HER2 が治療標的となるか検討した。

まず EGFR 変異細胞株において HER2 阻害薬であるトラスツズマブエムタンシン(T-DM1)への感受性が HER2 発現と相関することを示した。さらに EGFR 変異陽性肺癌細胞株である 11-18 ならびに HCC827 において、EGFR-TKI であるエルロチニブ暴露下で生き延びる細胞に HER2 発現が増加していることを明らかにした。これらの細胞株において、エルロチニブと T-DM1 併用治療は各単剤治療に比べて細胞増殖を抑制した。さらにこれらの細胞株を用いたゼノグラフトモデルにおいても、エルロチニブと T-DM1 併用治療は各単剤治療に比べて腫瘍増大を有意に抑制した。以上より、エルロチニブと T-DM1 の併用療法が EGFR 変異陽性肺癌に対する有効な治療戦略となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

EGFR 変異肺癌に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) は高い有効性を示すが、さまざまな機序により獲得耐性が問題となっており、その克服が課題である。

本研究では EGFR 変異肺癌に対し EGFR-TKI の一つであるエルロチニブによる治療により HER2 の発現が亢進することに着目し、HER2 阻害剤である T-DM1 がエルロチニブと併用することにより獲得耐性を制御できる可能性を示した。

委員からは HER2 発現の亢進の機序について質問があったが、EGFR 阻害の代償としての HER2 発現亢進という仮説であるが理にかなった回答があった。

本研究は、EGFR 変異肺癌の EGFR-TKI に対する耐性を克服する戦略について、重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。