

学位論文審査結果の報告書

氏 名 瀬角 裕一

生 年 月 日 (昭和)・平成 59年 4月 23日

本 籍 (国 籍) 大阪府

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1255 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目


Effect of dasatinib on EMT-mediated-mechanism of resistance
against EGFR inhibitors in lung cancer cells


(肺癌細胞株における、EGFR阻害剤のEMTによる耐性機序に及ぼす
ダサチニブの効果)

学位論文受理日 2017年 11月 15日


学位論文審査終了日 2018年 1月 25日

審 査 委 員 (主 査) 伊 川 和 彦 

(副主査) 岡 田 裕 

(副主査) 伊 藤 新 彦 

(副 査) 

指 導 教 員 光 富 徹 哉 

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

上皮間葉転換 (EMT) は、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する非小細胞肺癌において、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に対する獲得耐性と関連している。現在の臨床利用可能な治療薬には EMT を起こした癌細胞を特異的に死滅させるものはないため、EMT を克服または予防する新規治療戦略が必要である。最近の報告では、ダサチニブ (ABL / Src キナーゼ阻害剤) が、肺癌細胞株におけるトランスフォーミング増殖因子 (TGF) ベータによって誘導される EMT を阻害することが示唆されている。本研究では、EMT による EGFR-TKI に対する耐性を獲得しやすい HCC4006 肺癌細胞株を用いて、ダサチニブの EGFR-TKI 耐性機構に及ぼす影響について解析する。

【方法】

HCC4006 および EMT 表現型を有する HCC4006 エルロチニブ耐性細胞株 (HCC4006ER) におけるダサチニブに対する感受性を分析した。また、HCC4006 を用いた、エルロチニブとダサチニブの併用投与下での EGFR-TKI 耐性株 (HCC4006EDR) を樹立し、HCC4006EDR の EMT マーカーの発現および耐性機構を解析した。

【結果】

HCC4006ER の EMT は、ダサチニブの短期暴露または長期暴露どちらにおいても不可逆的であった。一方で、HCC4006EDR は上皮表現型を維持し、エルロチニブ + ダサチニブ併用治療に対する EGFR-TKI 獲得耐性機序は、T790M 二次変異であった。HCC4006EDR は第 3 世代の EGFR-TKI であるオシメルチニブに対して高い感受性を示した。

【考察】

肺癌細胞株は、各々に EGFR-TKI に対して獲得しやすい耐性機序があると考えられている。本研究によって、ダサチニブを初期から EGFR-TKI と併用することで、EMT による EGFR-TKI 耐性獲得を阻止できることが示された。また、2 剤併用後の獲得耐性機序は T790M 二次変異であった。T790M 二次変異による耐性に対しては有効な治療戦略が確立されている。治療の難しい耐性機序から治療の確立された耐性へと誘導することで、耐性後の治療戦略を立てることができる。

【結語】

特定の治療法がない EMT による EGFR-TKI 耐性機序を回避するために、ダサチニブを初期から併用することは、治療可能な耐性へと導く有望な治療戦略となり得る。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2017 年 2 月 1 日 公 表	博士学位論文 LUNG CANCER Vol. 104 pages.85-90
	Effect of dasatinib on EMT-mediated-mechanism of resistance against EGFR inhibitors in lung cancer cells.	2017 年 2 月 1 日 発 行
	全 文	

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】

上皮間葉転換 (EMT) は、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する非小細胞肺癌において、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に対する獲得耐性と関連している。現在の臨床利用可能な治療薬にはEMTを起こした癌細胞を特異的に死滅させるものはないため、EMTを克服または予防する新規治療戦略が必要である。最近の報告では、ダサチニブ (ABL / Srcキナーゼ阻害剤) が、肺癌細胞株におけるトランスフォーミング増殖因子 (TGF) ベータによって誘導されるEMTを阻害することが示唆されている。本研究では、EMTによるEGFR-TKIに対する耐性を獲得しやすいHCC4006肺癌細胞株を用いて、ダサチニブのEGFR-TKI耐性機構に及ぼす影響について解析する。

【方法】

HCC4006およびEMT表現型を有するHCC4006エルロチニブ耐性細胞株 (HCC4006ER) におけるダサチニブに対する感受性を分析した。また、HCC4006を用いた、エルロチニブとダサチニブの併用投与下でのEGFR-TKI耐性株 (HCC4006EDR) を樹立し、HCC4006EDRの EMTマーカーの発現および耐性機構を解析した。

【結果】

HCC4006ERのEMTは、ダサチニブの短期暴露または長期暴露どちらにおいても不可逆的であった。一方で、HCC4006EDRは上皮表現型を維持し、エルロチニブ+ダサチニブ併用治療に対するEGFR-TKI獲得耐性機序は、T790M二次変異であった。HCC4006EDRは第3世代のEGFR-TKIであるオシメルチニブに対して高い感受性を示した。

【考察】

肺癌細胞株は、各々にEGFR-TKIに対して獲得しやすい耐性機序があると考えられている。本研究によって、ダサチニブを初期からEGFR-TKIと併用することで、EMTによるEGFR-TKI耐性獲得を阻止できることが示された。また、2剤併用後の獲得耐性機序はT790M二次変異であった。T790M二次変異による耐性に対しては有効な治療戦略が確立されている。治療の難しい耐性機序から治療の確立された耐性へと誘導することで、耐性後の治療戦略を立てることができる。

【結語】

特定の治療法がないEMTによるEGFR-TKI耐性機序を回避するために、ダサチニブを初期から併用することは、治療可能な耐性へと導く有望な治療戦略となり得る。

2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、平成29年12月27日18時から研究棟6階 会議室で実施された。

申請者は、EMT(上皮間葉移行)を起こした肺癌細胞株が、ダサチニブ (ABL/Src阻害剤) に対して親株よりも感受性を示した報告文献をきっかけに、有望な治療戦略がないと考えられているEMTによるEGFR阻害剤耐性機序の治療戦略について研究した。申請者自身が、EMTによる獲得耐性をきたすことの多いHCC4006肺癌細胞株に、エルロチニブとダサチニブの併用投与を行うことで、EMTによるEGFR阻害剤獲得耐性が抑制され、T790M二次変異による耐性へと誘導されることを発見した。

最終試験では、本研究の背景、方法、結果に加え、今後この知見をどのように臨床に結び付けていくかについて発表された。これらに対して、主査の中川、副主査の伊藤教授、岡田教授から質疑が行われた。

まず、伊藤教授よりEGFR阻害剤耐性機序でのEMTにおける特徴的な病理組織像、EMTによる耐性機序の頻度、EMTによるEGFR阻害剤耐性となった場合の、他の耐性機序との生命予後の違いなどに関して質問された。次に、岡田教授はダサチニブがEMTによる耐性機序に及ぼす遺伝子・分子レベルの影響、EMTによる耐性と判断する根拠、EMTによる耐性機序を来しやすい患者の同定方法などについて、最後に主査の中川より、細胞株ごとにT790M二次変異やEMTなど来しやすい耐性機序が異なる理由、EMTによる耐性機序を来しやすい患者に初期治療のどの段階からダサチニブを併用するかなど、多方面にわたる質問を行った。

申請者は、これらの質問に対して研究結果、文献によるデータなどの具体例を挙げながら極めて的確に回答した。

以上より、主査及び副主査による合議の上、提出された学術論文が確かに申請者の研究成果であること、学位授与にふさわしい知識や研究手技、研究遂行能力を持つものと判断し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果:

合格

4) 学位授与の可否:

可