

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名 | 早川宏美 |
| 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 4892 号 |
| 学位授与の日付 | 平成26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 | Lower gefitinib dose led to earlier resistance acquisition before emergence of T790M mutation in epidermal growth factor receptor-mutated lung cancer model (EGFR遺伝子変異陽性肺癌において低用量ゲフィチニブはT790M遺伝子変異出現前に早期獲得耐性を惹起する) |
|--------|---|

| | |
|--------|------------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 三好 新一郎 教授 西堀 正洋 准教授 阪口 政清 |
|--------|------------------------------|

学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌において、EGFR チロシンリン酸化酵素阻害薬 (EGFR-TKI) は主要な治療法として確立されている。しかしながら、EGFR-TKI のような分子標的薬が用量依存性に抗腫瘍効果を示すか否かについてはまだ明らかではない。今回、EGFR-TKI 感受性ヒト肺腺癌株 (PC-9) のマウス皮下腫瘍モデルを用いて、低用量ゲフィチニブ群 (15 mg/kg) と高用量ゲフィチニブ群 (50 mg/kg) を比較した。両群で腫瘍は縮小したが、低用量群では早期に腫瘍の再増大がみられた。再増大腫瘍において肝細胞増殖因子の過剰発現を認めており耐性獲得の機序と考えられた。さらに、EGFR 遺伝子改変マウスの肺発癌モデルにおいて、低用量群 (5 mg/kg) と高用量群 (25 mg/kg) を比較したところ、低用量群の方がより早期にゲフィチニブに耐性を獲得した。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療において、EGFR-TKI の投与量を最適化することが重要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性肺癌において、EGFR チロシンリン酸化酵素阻害薬 (EGFR-TKI) は主要な治療法として確立している。しかしながら、EGFR-TKI のような分子標的薬が用量依存性に抗腫瘍効果を示すか否かについては未だ明らかではない。そこで、申請者は EGFR-TKI 感受性ヒト肺腺癌株のマウス皮下腫瘍モデルを用いて、低用量ゲフィチニブ群と高用量ゲフィチニブ群において抗腫瘍効果を比較した。その結果、両群で腫瘍は縮小したが、低用量群では早期に腫瘍の再増大がみられたこと、そして、再増大腫瘍において肝細胞増殖因子(HGF)が過剰発現していることを示し、HGF の過剰発現を耐性獲得の機序と考えた。さらに、EGFR 遺伝子改変マウスの肺発癌モデルにおいても低用量群の方が高用量群に比較して早期にゲフィチニブに耐性を獲得することを示した。この結果は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療において、EGFR-TKI の投与量を最適化することが必要であるという重要な知見を得たものであり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。