

氏 名	肥後 寿夫
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 6087 号
学位授与の日付	令和元年 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	EGFR-TKI acquired resistance in lung cancers harboring EGFR mutations in immunocompetent C57BL/6J mice (正常な免疫を有する C57BL/6J マウスにおける EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の EGFR-TKI 獲得耐性)
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

【背景】

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌において EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) に対する耐性獲得は不可避である。新規治療法の開発には、臨床に近い肺癌マウスモデルが必要である。

【方法】

我々はこれまでに、ヒト型 EGFR exon 21 L858R 変異 (hLR) やマウス型 Egfr exon 19 欠失変異 (mDEL) を有する遺伝子改変肺癌マウスを樹立している。これらのマウスの肺腫瘍をヌードマウスや C57BL/6J マウスに移植した。

【結果】

移植された腫瘍は皮下、腹腔内、肺に生着した。hLR 腫瘍は遺伝子改変 C57BL/6J マウスにしか生着しないのに対して、mDEL 腫瘍は通常の C57BL/6J マウスに生着可能であった。腫瘍は EGFR 依存性を維持し、EGFR-TKI で増殖が抑制された。実際のヒト肺癌と同様に、hLR 腫瘍、mDEL 腫瘍とともに EGFR-TKI であるゲフィチニブの長期投与によって耐性化した。耐性化した hLR 腫瘍および mDEL 腫瘍はそれぞれ二次性の EGFR T790M 変異および Egfr T792I 変異を有していたが、MET の活性化はみられなかった。第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブはこれらのゲフィチニブ耐性腫瘍に奏功し、さらに約 100 日のオシメルチニブ投与で耐性化を誘導できた。

【結語】

これらの EGFR 遺伝子変異を有する同種肺癌マウスモデルは薬剤耐性機序や腫瘍微小環境の研究に有用である。次世代治療の開発の為に、これらのマウスを用いた更なる研究が望まれる。

論文審査結果の要旨

EGFR 変異陽性肺癌に対し、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) による治療においては獲得耐性の克服が課題であり、獲得耐性の機序の解明には免疫応答も含まれる腫瘍微小環境を考慮したアプローチも必要である。

本研究において、EGFR 遺伝子変異を有する同種肺癌マウスモデルの作製を試みた。マウス EGFR 遺伝子に exon19 欠失変異を導入したマウス肺腫瘍は、通常の免疫を有する C57BL/6J マウスに皮下腫瘍、腹腔内腫瘍、肺腫瘍として生着することが確認された。委員からはマウスに EGFR 遺伝子変異を導入するための発現ベクターと導入された遺伝子の構造についての質問があったが変異遺伝子構造はエキソン領域のみであることが回答され、適切な検討であることが示された。

本研究は、EGFR 遺伝子変異肺癌における EGFR-TKI の耐性機序を解明し新しい治療戦略の創出を可能にする重要な基盤を作製し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。