

氏名	櫻間 一史
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 3791 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯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	Inhibition of focal adhesion kinase as a potential therapeutic strategy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (イマチニブ抵抗性GISTに対するFAK阻害による治療戦略)
--------	---

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 吉野 正 准教授 木浦 勝行
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

FAKはGISTを含めて様々な悪性腫瘍で高発現しており、FAKの過剰発現が、腫瘍の進展や予後不良と相関があることが報告されている。GISTはc-KIT変異を有することが広く知られており、c-KITの選択的阻害薬であるイマチニブはGISTに対する化学療法的第一選択である。しかしながら、あるタイプのc-KIT変異症例ではイマチニブ抵抗性を示し、分子レベルでのメカニズムは解明されていない。マウスリンパ球由来の異なる部位へc-KITを導入した3種類のBa/F3細胞株を用いてin vitro, in vivoにおけるイマチニブとFAKの活性について検証した。In vitro, in vivoにおいてエクソン11にc-KIT変異を有するKIT^{del559-560}はイマチニブ感受性が高く、エクソン17にc-KIT変異を有するKIT^{820Y}はイマチニブ抵抗性を示した。イマチニブ抵抗性を示すKIT^{820Y}ではイマチニブ投与下においてもFAK活性が維持され、イマチニブ耐性の原因の一つと考えられ、FAKは分子標的となりうると思われた。FAK阻害薬であるTAE226はin vitroにおいてc-KIT変異部位に関わらず低濃度で細胞増殖抑制効果を示し、更にKIT^{820Y}皮下接種モデルでは、TAE226は低用量で劇的な腫瘍増殖抑制効果を示した。エクソン17のc-KIT変異はイマチニブにある一定の抵抗性を示し、FAK活性の維持が生存シグナルとして機能していることが推測された。故にTAE226を用いたFAK活性の阻害がイマチニブ抵抗性GISTに対する新たな治療戦略となりうることを示唆された。

論文審査結果の要旨

GIST (胃腸間葉系腫瘍) など様々な悪性腫瘍で FAK (Focal Adhesion Kinase) の過剰発現が腫瘍の進展や予後不良と相関するとされている。GIST は c-KIT 変異を有することが広く知られており、c-KIT 阻害薬であるイマチニブは GIST に対する化学療法的第一選択である。しかし、ある種の c-KIT 変異を持つ GIST はイマチニブ抵抗性を示すことがあり、その詳細な分子機構は明らかにされていない。本研究は異なる変異を持つ c-KIT 遺伝子を発現する 3 種類の Ba/F3 細胞株を用いて、in vitro, in vivo におけるイマチニブと FAK 活性について検証し、イマチニブ耐性の GIST に対する新たな化学療法戦略を見いだしたものである。本研究からはイマチニブ抵抗性を示す c-KIT エクソン 17 の変異導入細胞では FAK の活性化と細胞生存系が維持されており、FAK が新しい癌治療の標的となりうることを発見した。そこで、FAK 阻害剤の TAE226 をテストした所、TAE226 は in vitro, in vivo 両方でイマチニブ耐性細胞の増殖能、腫瘍増殖能を劇的に抑制することを明らかにした。このように、本研究はイマチニブ耐性の GIST では FAK の活性化が維持されており、その阻害剤である TAE226 がそのような腫瘍の治療に有効であることを前臨床試験で明らかにしたものである。

以上のように、本研究は GIST におけるイマチニブ耐性の分子機構を明らかにし、その耐性克服のために FAK 阻害剤である TAE226 が有効であることを示したもので、重要な新見を得たと評価できる。

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。