

氏名 榎本 剛  
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 6091 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 Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in *ALK*-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden  
(Tumor Mutation Burden 高値の *ALK* 陽性肺癌におけるアレクチニブ早期耐性機序について)

論文審査委員 教授 藤原俊義 教授 平沢 晃 准教授 山根正修

#### 学位論文内容の要旨

【背景】アレクチニブは *ALK* 陽性肺癌の標準治療だが、早期耐性も認められる。アレクチニブに早期耐性化した患者検体を用いてその耐性機序の解明、克服について検討した。

【方法】アレクチニブに 3 カ月で耐性化した *ALK* 陽性肺癌の 51 歳男性の剖検にて肺、肝臓、腎臓の転移巣を採取した。胸水から ABC-14、肝転移巣から ABC-17 細胞株および患者由来異種移植モデル (PDX) を樹立した。これらを次世代シーケンスやリアルタイム PCR 等で包括的解析を行った。

【結果】ABC-14 は *ALK* 二次変異を認めず、MET 増幅と AREG の過剰発現を認め、*ALK*/MET 阻害薬のクリゾチニブと EGFR 阻害薬のエルロチニブの併用は強い抗腫瘍効果を認めた。ABC-17 と PDX は *ALK* G1202R の二次変異を認め、ロルラチニブが奏効した。次世代シーケンスでは Tumor Mutation Burden (TMB) 高値と腫瘍進展の多様性を認め、剖検部位ごとに *ALK* G1202R の異なるコドン変化を認めた。

【結論】TMB 高値と腫瘍進展の多様性がアレクチニブの早期耐性に関与している可能性がある。*ALK* 阻害薬とそのほかの受容体チロシンキナーゼ阻害薬の併用やロルラチニブの適切なタイミングでの投与が期待される治療戦略である。

#### 論文審査結果の要旨

がん増殖因子として作用する *ALK* 融合遺伝子を持つ *ALK* 陽性肺癌に対しては、第 2 世代の *ALK* 阻害剤であるアレクチニブが標準治療として用いられる。多くの症例が著効するが、早期耐性出現が認められることもある。本研究は、アレクチニブに早期耐性を示した患者検体を用いてその耐性機序を検討した基礎研究である。

治療後 3 ヶ月で早期耐性を呈した *ALK* 陽性肺癌患者の胸水から樹立した ABC-14 細胞株では、MET 増幅と EGF リガンドの AREG の過剰発現を認め、*ALK*/MET 阻害剤のクリゾチニブと EGFR 阻害剤のエルロチニブの併用が有効であった。肝転移から樹立した ABC-17 細胞株では第 3 世代の *ALK* 阻害剤であるロルラチニブが奏効した。各検体からの次世代シーケンス解析では、剖検部位ごとに異なる変異がみられ、Tumor Mutation Burden (TMB) 高値が認められた。

委員からは、ゲノム医療の応用の可能性や剖検検体採取の倫理審査、また TMB の原因としてのがん細胞でのミスマッチ修復遺伝子の異常などについて質問があったが、本研究者からは的確な回答が得られた。

本研究は、TMB 高値の腫瘍多様性がアレクチニブの早期耐性に関与している可能性を示した点で、重要な知見を得たものとして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。