

氏名	大橋圭明
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 3727 号
学位授与の日付	平成20年9月30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	Induction of lung adenocarcinoma in transgenic mice expressing activated <i>EGFR</i> driven by the SP-C promoter (SP-Cプロモーターによる活性型 <i>EGFR</i> を発現させた遺伝子改変マウスにおける肺腺癌の発生)
--------	--

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 松川 昭博 准教授 猶本 良夫
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、腫瘍増殖、浸潤などに重要な働きをしている。近年、EGFR チロシンリン酸化阻害薬 (EGFR-TKI) が臨床応用され、EGFR 変異をもつ肺腺癌に著効することが示されている。今回我々は、EGFR 変異の発癌における役割を解明する目的でマウス EGFR 変異遺伝子の遺伝子改変マウス (Tg) を作製した。2型肺胞上皮で特異的に作動する SP-C プロモーターを使用し、変異遺伝子を肺特異的に発現させた。変異遺伝子は、臨床的に高頻度に認められるヒト EGFR の 15 塩基欠失 ($\Delta E746-A750$) に対応するマウス EGFR ($\Delta E748-A752$) 欠失変異遺伝子を導入した。肺組織の EGFR はコントロールマウス (WT) と比較して、Tg で約 20 倍強く発現していた。5-6 週齢で Tg にびまん性の肺癌が誘導された。Tg は生後 15-6 週で癌死した。EGFR-TKI であるゲフィチニブ 1 週間投与により EGFR は WT の発現レベルに低下し、肺の腫瘍は消失した。ゲフィチニブ継続投与により生存期間中央値は 30 週を越え、有意な生存期間の延長を認めた。このマウスモデルは、EGFR 変異を有する肺腺癌の発癌メカニズム、化学予防、治療戦略、薬剤耐性機序を検討するために有用と考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は EGFR 遺伝子変異の発癌における役割を解明する目的で、マウス EGFR 変異遺伝子を肺特異的に発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作成して解析したものである。肺胞上皮で特異的に作用する SP-C プロモーターの下流に、ヒト肺癌で高頻度に見いだされるヒト EGFR 遺伝子の 15 塩基欠失 ($\Delta E746-A750$) に対応するマウス EGFR ($\Delta E748-A752$) 欠失変異遺伝子を連結して Tg マウスを作成した。Tg マウスの肺組織では、対照と比較して約 20 倍の EGFR を発現しており、全ての Tg マウスにおいて 5-6 週でびまん性の肺腺癌が誘導された。これらは 15-16 週齢で癌死した。これらのマウスに EGFR チロシンリン酸化阻害薬であるゲフィチニブを 1 週間投与すると、EGFR 発現は対照のレベルまで低下し、肺の腫瘍は消失した。さらにゲフィチニブの継続投与により、生存期間中央値は 30 週を超え、有意な生存期間の延長を認めた。このように、本マウスモデルは EGFR 変異遺伝子を有する肺腺癌の発癌機構や薬剤反応性を研究するために有用となると考えられる。

以上のように、本研究は肺癌の発症や化学療法に深く関連する EGFR 遺伝子変異の発癌における役割の解明と分子標的治療薬に対する耐性克服法の開発に向けて、大きな貢献が期待されるもので、意義ある研究成果と認めた。

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。

審査概要:

「主論文の要旨」に不備があることが指摘され、再提出を求めた。