

氏名	久保孝文
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 4087 号
学位授与の日付	平成22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 *MET* gene amplification or *EGFR* mutation activate *MET* in lung cancers untreated with *EGFR* tyrosine kinase inhibitors
(*EGFR* チロシンキナーゼインヒビター未使用肺癌における *MET* 遺伝子増幅または *EGFR* 変異による *MET* の活性化)

論文審査委員 教授 谷本 光音 教授 吉野 正 准教授 池田 正徳

学位論文内容の要旨

【背景と目的】肺癌で *EGFR*-TKI 獲得耐性に関与する *MET* 増幅であるが、今回我々は *EGFR*-TKI 未治療肺癌における *MET* 増幅と *EGFR* 変異、*MET* 蛋白の活性化の関係について検討した。【方法】NSCLC 細胞株 28 細胞株と未治療切除肺癌症例 100 検体の *MET* 遺伝子コピー数を qPCR を用い算出した。また Western blot 等を用い *MET* 蛋白とリン酸化 *MET* 蛋白の発現を評価した。【結果】NSCLC28 細胞株中 3 細胞株で *MET* コピー数の増加を認め、これらはリン酸化 *MET* 蛋白も認めた。*MET* 増幅のない 21 細胞株では 3 細胞株でリン酸化 *MET* 蛋白を認めた。*MET* 増幅がなく *MET* 蛋白を認めた 12 細胞株では、*EGFR* 変異型 5 細胞株中 3 細胞株でリン酸化 *MET* 蛋白を認めたが、野生型 7 細胞株ではリン酸化 *MET* 蛋白を認めなかった。さらに siRNA で *MET* 増幅がなくリン酸化 *MET* 蛋白を認めた *EGFR* 変異型 3 細胞株の *EGFR* を knockdown すると 3 株ともにリン酸化 *MET* 蛋白の減弱または消失を認めた。*MET* 増幅のある 2 細胞株の *EGFR* を knockdown しても *MET* 蛋白のリン酸化は変化しなかった。未治療切除肺癌症例 100 検体中 2 検体において *MET* コピー数増加を認めた。【結論】*EGFR*-TKI 未治療肺癌では(1)*MET* 増幅例を認めた。(2)*MET* 蛋白のリン酸化に *MET* 増幅だけでなく *EGFR* 変異の関与が認められた。

論文審査結果の要旨

本研究では、遺伝子の変異や増幅、さらには欠失などにより癌および癌関連遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活性化が引き起こされ、癌の発生や維持、さらには癌化の促進などに繋がっていることから、肺癌細胞株と未治療肺癌切除標本の *MET* 増幅、*EGFR* 変異、*MET* 蛋白の発現について検討している。解析の結果、細胞株 28 株中 3 株で *MET* のコピー数の増加とリン酸化 *MET* 蛋白を認め、遺伝子増幅の無い細胞 21 株中 3 細胞株でも *MET* 蛋白のリン酸化を認めた。さらに *MET* 増幅の無く *MET* 蛋白を認めた 12 細胞株中 *EGFR* 変異型の 5 細胞株のうち 3 細胞株にリン酸化 *MET* 蛋白を認めたが、野生型にはリン酸化蛋白は認めなかった。この 3 細胞株の *EDFR* をノックダウンすることによりリン酸化 *MET* 蛋白の減弱や消失を認めた。この結果から、*MET* 蛋白のリン酸化に *MET* 遺伝子増幅のみならず *EGFR* 遺伝子変異が関与することが示唆された。今後の肺癌治療において、こうした両シグナル経路の遮断が同時に必要なことを示した画期的な研究成果である。

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。