

氏名	二宮 貴一郎
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 5792 号
学位授与の日付	平成30年6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	<i>MET</i> or <i>NRAS</i> amplification is an acquired resistance mechanism to the third-generation EGFR inhibitor naquotinib (<i>MET</i> 増幅および <i>NRAS</i> 増幅は第3世代EGFR阻害剤ナコチニブの獲得耐性機構である)
--------	---

論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 吉野 正 准教授 片山博志
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

第3世代上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるオシメルチニブは、*EGFR T790M* 耐性変異陽性非小細胞肺癌患者に対する標準治療となったが、耐性化は避けられず臨床的な課題である。従って、オシメルチニブに対する次世代の治療戦略が必要である。我々は、新しい治療戦略の開発を目指して、新規 EGFR-TKI であるナコチニブの耐性機序を前臨床モデルで検討した。

我々は、複数のナコチニブに耐性となった細胞株及びオシメルチニブに耐性となった細胞株を樹立した。その細胞株は、2つは EGFR-TKI に感受性のある細胞株を用い、残りの2つはゲフィチニブ及びアファチニブに耐性を来し *EGFR T790M* 耐性変異を有した細胞株を用いた。すべてのナコチニブ耐性株に対し次世代シーケンサーを用いて RNA キナーゼ配列解析を行ったが、ナコチニブ耐性による共通した遺伝子の変化は見いだせなかった。ゲフィチニブ耐性株から樹立したナコチニブ耐性株は、*NRAS* 増幅を認めた。MEK 阻害剤とナコチニブの併用療法は、*NRAS* 増幅を有する耐性株において非常に有益な効果を示したが、MEK 阻害剤とオシメルチニブの併用療法は限定的な効果しか示さなかった。さらにオシメルチニブ耐性株においても、MEK 阻害剤とナコチニブの併用は増殖抑制効果が高く MEK 阻害剤とオシメルチニブの併用ではその効果は乏しかった。その新規の併用療法 (MEK 阻害剤とナコチニブ) は、オシメルチニブ耐性肺癌に対し今後検討すべきである。

論文審査結果の要旨

オシメルチニブはヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であり、*EGFR T790M* 耐性変異を有する *EGFR* 変異肺癌に対し有効性が示されている。本研究では、オシメルチニブ、ならびに、オシメルチニブと同じ第3世代 EGFR-TKI に分類されるナコチニブの耐性機序とその克服について検討した。ナコチニブ耐性細胞株において *NRAS* 遺伝子の増幅が認められた。また、この耐性細胞に対し MEK 阻害剤とナコチニブの併用療法が有効であったが、MEK 阻害剤とオシメルチニブによる併用療法は効果が乏しかった。また、オシメルチニブ耐性細胞株においても MEK 阻害剤とナコチニブの併用効果は高かったが、MEK 阻害剤とオシメルチニブの併用は効果が乏しいことが示された。

現在、臨床で使用されているオシメルチニブに対し耐性を獲得した肺癌に、MEK 阻害剤とナコチニブの併用療法の有用性が示唆された研究である。委員からはナルコチニブは実臨床で使用されていない薬剤であることが指摘されたが、耐性克服の可能性を示した点は意義がある。

本研究は *NRAS* 遺伝子増幅が第3世代 EGFR-TKI の耐性に関与していること、さらに、その耐性克服に MEK 阻害剤と第3世代 EGFR-TKI の併用療法が有効である、という知見を得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。