

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 田 中 智 子

主論文 1編

MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma :Their in vitro effects and predicting their efficacy.

Journal of Pediatric Surgery 51; 2074-2079, 2016

## 審 査 結 果 の 要 旨

神経芽腫は、頭蓋外小児悪性固形腫瘍の中では最多数を占めている。治療の進歩によって神経芽腫全体の予後は改善しているものの、MYCN 遺伝子増幅などで定義される高リスク群における治療成績はいまだに大きな進歩がなく、新規治療薬が求められる。

MEK 阻害剤は細胞増殖に関わる RAS/ERK 経路を阻害する分子標的薬で、様々ながんで治療効果が期待されており、メラノーマなど一部のがんで本邦でも既に保険適応となっている。神経芽腫においても、再発神経芽腫では約 80%に RAS/ERK 経路を活性化させる遺伝子変異が獲得されていることが報告され、これまで有効な治療薬のなかった再発神経芽腫に対して、MEK 阻害剤が奏功する可能性が示唆された。

申請者は、5 種の神経芽腫細胞株を用いて、神経芽腫における MEK 阻害剤(Trametinib)および RAF/MEK 阻害剤(CH5126766)の抗腫瘍効果について検討した。各薬剤投与後 72hr の cell viability assay では、5 種のうち 2 種の細胞株が両薬剤に感受性を示した。感受性株は、未治療ではウェスタンブロットでリン酸化 ERK 陽性であり、薬剤投与によって陰性化することが確認された。リン酸化 ERK 陽性の感受性株は、必ずしも RAS/ERK 経路の構成分子である RAS や RAF に遺伝子変異が同定される訳ではなく、変異がなくても経路が活性化している細胞株もみられ、より上流の分子の遺伝子異常などによって活性化されているものと考えられた。リン酸化 ERK は免疫染色でも同定可能であり、リン酸化 ERK 陽性細胞株のみが感受性であった。以上から、MEK および RAF/MEK 阻害剤は RAS/ERK 経路活性化を伴う神経芽腫細胞株に対しては治療効果が期待され、かつリン酸化 ERK 免疫染色が効果予測因子となりうると考えられた。また、神経芽腫における最も強い予後不良因子である MYCN 増幅を伴う細胞株のうち、リン酸化 ERK 陽性のものは、薬剤投与による ERK のリン酸化抑制に伴って、MYCN の発現も抑制されていた。このことから、予後不良とされる MYCN 増幅神経芽腫に対しても MEK 阻害剤や RAF/MEK 阻害剤が有効であると期待される。臨床応用へ向けて、*in vivo* での治療効果と副作用の確認およびヒト神経芽腫検体でのリン酸化 ERK 免疫組織細胞化学染色が今後の課題である。

以上が本論文の要旨であるが、MEK 阻害剤が神経芽腫においても RAS/ERK 経路の活性化があれば有効であり、なおかつリン酸化 ERK の免疫染色で簡便に治療効果を予測できる可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 12 月 21 日

審査委員 教授 井 上 匡 美 ㊟

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊟

審査委員 教授 松 田 修 ㊟