

氏名	磯崎英子
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 5390 号
学位授与の日付	平成 28 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Non-Small Cell Lung Cancer Cells Acquire Resistance to the ALK Inhibitor Alectinib by Activating Alternative Receptor Tyrosine Kinases (非小細胞肺癌細胞は代替受容体チロシンキナーゼの活性化によってALK阻害剤アレクチニブに耐性を獲得する)
--------	--

論文審査委員	教授 三好 新一郎 教授 西堀 正洋 准教授 金廣 有彦
--------	------------------------------

### 学位論文内容の要旨

近年、分子標的治療薬の登場により、driver oncogene をもつ肺癌患者の予後は飛躍的に改善されてきた。劇的な効果を示す分子標的治療薬であるが、多くの症例においては一定期間のちに効果の減弱（耐性化）が認められ、その治療効果に限界が生じている。現在、この問題を解決することが世界的規模で急務とされている。

今回、我々は EML4-ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌における ALK チロシンキナーゼ阻害剤（アレクチニブ）の耐性機序を解明し、これを克服することに成功した。2 種の EML4-ALK 陽性肺腺癌細胞株（H2228, ABC-11）を用いてアレクチニブ耐性株（H2228/CHR, ABC-11/CHR）を樹立し、解析を行った。H2228/CHR においては、driver oncogene である EML4-ALK 融合遺伝子が消失していた。しかし、インスリン様成長因子 1 受容体（IGF1R）およびヒト上皮成長因子受容体 3（HER3）が活性化をおこすことでその生存を維持しており、アレクチニブに耐性をきたしていた。H2228/CHR は IGF1R および HER3 チロシンキナーゼを阻害することにより、耐性を解除することができた。ABC-11/CHR においては、自ら肝細胞増殖因子（HGF）を分泌することにより MET が活性化し、耐性を生じていた。ABC-11/CHR では ALK/MET 阻害剤であるクリゾチニブが *vitro* および *vivo* にて有効であった。

以上より、EML4-ALK 陽性非小細胞肺癌細胞株においては、代替経路の活性化によりアレクチニブに耐性をきたすことが明らかとなった。このような耐性機序においては、代替経路をチロシンキナーゼ阻害剤で遮断することにより、耐性を克服することができた。本研究結果は、EML4-ALK 陽性肺癌におけるより有効な治療の提供に貢献するものと考えられる。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、EML4-ALK 陽性肺腺癌細胞株（H2228, ABC-11）を用いてアレクチニブ耐性株（H2228/CHR, ABC-11/CHR）を樹立し、耐性化のメカニズムを解析したものである。本研究者は、H2228/CHR においては、driver oncogene である EML4-ALK 融合遺伝子が消失していたが、インスリン様成長因子 1 受容体（IGF1R）およびヒト上皮成長因子受容体 3（HER3）を活性化することで耐性化すること示した。また、IGF1R および HER3 チロシンキナーゼを阻害することにより、耐性を解除できることを示した。ABC-11/CHR においては、癌細胞自らが肝細胞増殖因子（HGF）を分泌する事により MET を活性化し耐性を生じること、ALK/MET 阻害剤であるクリゾチニブが有効である事を示した。本結果はアレクチニブに対する耐性化のメカニズムを明らかにし、より有効な治療法の提供に貢献するものであり、意義ある研究とみなせる。

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。