

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	宮脇正芳
論文審査担当者	主査	内科学	別役 智子 (代行)	金井 弥栄
先端医科学	佐谷 秀行		病理学	坂元 亨宇
外科学	浅村 尚生			
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	佐谷 秀行
			試問日	平成30年 1月25日
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Overcoming EGFR Bypass Signal-Induced Acquired Resistance to ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in ALK-Translocated Lung Cancer  (ALK融合遺伝子陽性肺癌においてEGFR経路活性化によって起こるALKチロシンキナーゼ阻害剤への耐性化の克服)</p>				
<p>本論文では、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 阻害剤であるセリチニブの耐性化機序について検討し、EGFR (epidermal growth factor receptor) のバイパス経路の活性化がセリチニブへの耐性獲得に関与していることを明らかにし、EGFRの阻害剤であるアファチニブ併用が耐性の克服に有用であること示した。</p>				
<p>審査では、まず細胞株の認証について確認され、耐性化細胞でもFISH (fluorescent in situ hybridization) 法でALK融合遺伝子が確認されており、またショートタンデムリピート解析による認証試験でもcell identityを確認できたと回答された。</p>				
<p>さらに、セリチニブの耐性化細胞においてALKの発現量自体が低下していることの解釈について問われ、耐性化細胞ではALKを介したシグナルへの依存度が低下し、フィードバック機構によりALKの発現量が低下していると推測されると回答された。また、特定のリガンドの発現が大きく増加しているのは、ポリクローナルな細胞集団の中でセレクションが起こっている可能性があるかと回答された。またセリチニブ投与終了後8週間の観察でも耐性化細胞ではEGFR経路への依存状態が継続していると回答された。EGFRのリガンドを投与することでも耐性化が生じるのかについての質問には、EGFRのリガンドを投与してALK阻害剤に対する耐性化が生じた報告があると回答された。また耐性化前後で、ERK (extracellular signal-regulated kinase) とAKTのリン酸化レベルが変化している理由について問われ、耐性化前はALKを介する経路、耐性化後はEGFRを介する経路に主に依存しており、それぞれの経路でPI3K (phosphoinositide 3-kinase)-AKT経路とMAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路に依存する割合が異なることによるものと推測されると回答された。</p>				
<p>次にセリチニブの耐性化機序 (特に他のALK阻害剤の耐性機序との違い) について問われた。セリチニブの耐性化機序は他のALK阻害剤のそれと類似しており、半数程度は二次変異によるもので、バイパス経路によるものも一定の割合を占め、ALK阻害剤毎で起こりやすい二次変異や活性化するバイパス経路が若干異なると回答された。セリチニブとアファチニブの併用の臨床応用について問われ、セリチニブ、アファチニブとも下痢などの消化器症状が強く臨床での併用は困難であり、副作用が軽いALK阻害剤であるアレクチニブで代用することなどが実現可能な治療法であると回答された。</p>				
<p>以上、本研究は今後臨床応用すべき上でも検討すべき課題が残されているものの、EGFRのバイパス経路活性化がセリチニブの耐性化に大きく関わっていることを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				