

論文審査の結果の要旨

Ankyrin Repeat Domain 1 Overexpression is Associated with Common Resistance to Afatinib and Osimertinib in EGFR-mutant Lung Cancer

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌のアファチニブ・オシメルチニブ耐性に 関与する Ankyrin Repeat Domain 1 過剰発現

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
大学院生 吉川 明子

SCIENTIFIC REPORTS (2018) 8:14896. DOI: 10.1038/s41598-018-33190-8 掲載

EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異は、非小細胞肺癌の約 40%に認められ、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKIs) が劇的な治療効果を示すが、耐性克服が大きな課題である。EGFR-TKIs 耐性機序として、EGFR 2 次変異 (Exon 20 T790M、C797S) やバイパス経路活性化などが報告されているが、治癒に向けた新規治療戦略が求められている。申請者は、第 2・3 世代 EGFR-TKIs 新規耐性機序を明らかにし、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌治療に向けた新規治療戦略を構築することを目的に研究を行った。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌細胞株 PC-9、HCC827 を用いて、第 2・3 世代 EGFR-TKIs (アファチニブ、オシメルチニブ) に対する 4 種類の耐性株 (PC-9-AR、PC-9-OR、HCC827-AR、HCC827-OR) を樹立した。4 種類の耐性株は、次世代シーケンサーを用いた解析にて EGFR2 次変異 (T790M、C797S) は認めなかったが、ウェスタンブロットにて、抗アポトーシス関連因子 BCL2 発現上昇および E-cadherin 発現低下と vimentin/ZEB1 発現上昇を認め、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) の特徴を有していた。4 種類の耐性株は、cDNA アレイ解析、定量的 RT-PCR、ウェスタンブロットにおいて ZEB1 下流に位置する ankyrin repeat domain 1 (ANKRD1) の過剰発現を認めた。4 種類の耐性株に対して、ANKRD1 発現を siRNA およびマルチキナーゼ阻害剤イマチニブにて抑制したところ、抗アポトーシス因子の抑制およびアファチニブ、オシメルチニブ感受性の改善を認めた。

組織検体を用いた免疫染色法による検討では、EGFR-TKIs が早期無効になった患者群においては、治療前より ANKRD1 高発現を認め、EGFR-TKIs 有効患者群においても、耐性時には治療前と比較して ANKRD1 高発現が認められた。以上より、第 2・3 世代 EGFR-TKIs 耐性に EMT および抗アポトーシスに関与する ANKRD1 過剰発現が共通に関与し、EGFR-TKIs とイマチニブの併用が耐性克服において有効であることを示した。

第二次審査では、肺癌における EGFR 遺伝子増幅の関与、ANKRD1 と EGFR 下流シグナルとの関係、BCL2 以外のアポトーシス因子の関与、イマチニブ濃度設定の根拠、イマチニブ併用療法の臨床的問題点などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、EGFR 陽性肺癌治療に向けての新規治療戦略を示した意義ある論文であり、肺癌分子標的治療の発展に寄与するものと考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。