

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1357 号	氏 名	本藤 奈緒
論文審査担当者	主 査 伊藤 研一教授 副 査 梅村 武司教授 ・ 平塚 佐千枝教授 ・ 肥田 重明教授		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>近年、KRASG12C 変異を標的とする新規阻害剤が開発され、臨床応用されているが、臨床試験では非小細胞肺癌に比して大腸癌では効果が乏しい。大腸癌では以前から単剤の分子標的治療に対して再活性化シグナルによる耐性が報告されている。申請者は KRAS G12C 変異大腸癌において、KRAS G12C 阻害剤の耐性が再活性化シグナルに起因していると仮説を立てた。この仮説に基づき、再活性化シグナルをターゲットとした併用療法が、大腸癌における KRASG12C 阻害剤の耐性を克服し得ると考え実験を行った。</p> <p>まず、大腸癌・肺癌の細胞株に KRAS G12C 阻害剤を投与し、細胞増殖能および MAPK 経路のタンパク発現・活性化を評価した。続いて、KRAS 野生型大腸癌細胞株に KRAS 変異遺伝子を導入し、KRAS G12C 阻害剤の細胞増殖能抑制効果と MAPK 経路のタンパク発現・活性化を解析した。更に、KRAS 阻害剤との併用が有効な薬剤についてスクリーニングし、その併用効果について <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で評価した。</p> <p>その結果、次の結果を得た。</p> <p>①大腸癌細胞では KRAS 阻害剤投与後 24 時間で MAPK 経路の再活性化が起きた。</p> <p>②KRAS 阻害剤と MEK 阻害剤の併用で MAPK 経路の再活性化は抑制されるが、その際 EGFR が活性化した。抗 EGFR 抗体を更に併用することで EGFR、MAPK 経路双方を抑制できた。</p> <p>③KRAS 阻害剤、MEK 阻害剤、抗 EGFR 抗体薬の 3 剤併用が大腸癌細胞に対し <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 双方で有意な増殖抑制効果を示した。</p> <p>これらの結果より、大腸癌の KRAS 阻害剤に対する耐性機構の一つとして、MAPK 経路および EGFR の再活性化シグナルが関与していることが示唆された。また、MEK 阻害剤、抗 EGFR 抗体薬はこの耐性を克服し、大腸癌細胞における KRAS 阻害剤の抗腫瘍効果を増強することが明らかになった。この 3 剤併用療法は、KRAS G12C 変異大腸癌患者に対して有望な戦略となる可能性が示唆された。</p> <p>よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			