

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1176 号	氏 名	三浦 健太郎
論文審査担当者	主 査 小泉 知展教授 副 査 塩沢 丹里教授 ・ 花岡 正幸教授		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>ペメトレキセドは扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に適応が認められている葉酸代謝拮抗剤である。これまでに thymidylate synthase (TS) や ATP-binding cassette transporter 11 (ABCC11) などの関与が報告されているが、その機序は完全には解明されていない。一方、Fibroblast growth factor 2 (FGF2) は血管新生、創傷治癒などに関連する増殖因子で、細胞の増殖や分化の過程で重要な役割を担っている。今回、この蛋白に着目してペメトレキセド耐性との関連を解析した。</p> <p><i>EGFR</i> status の異なる 2 つの肺腺癌細胞株 PC9 (mutant <i>EGFR</i>)、H1993 (wild-type <i>EGFR</i>) に長期間ペメトレキセドを曝露し、ペメトレキセド耐性株 PC9-MTA と H1993-MTA を樹立し、マイクロアレイ法での網羅的遺伝子発現解析を行った。さらに、親株と耐性株での FGF2 および EMT 関連マーカー、TS、MAPK/ERK および PI3K-AKT 経路の蛋白発現およびリン酸化をウェスタンブロット (WB) 法、RT-PCR 法、ELISA 法を用いて解析した。また、FGF2 発現を si RNA を用いてノックダウンした際のペメトレキセド感受性と、FGFR1 の阻害剤である PD173074 を耐性株に投与した際のペメトレキセド感受性を WST 法で解析し、その際の EMT 関連マーカーと MAPK/ERK および PI3K-AKT 経路の蛋白発現およびリン酸化の変化を解析した。</p> <p>その結果、三浦は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 肺腺癌細胞のペメトレキセド耐性には、TS の発現増加と部分的に FGF2-FGFR 経路の活性化が関与する。</li><li>2. <i>EGFR</i> 変異を有する PC9 では、EGFR 経路を介したシグナル伝達を変えないことなく、FGF2-FGFR 経路の活性化により MAPK/ERK 経路が活性化されペメトレキセド耐性が誘導される。</li><li>3. 野生型 <i>EGFR</i> の H1993 では、EGFR 経路の抑制と FGF2-FGFR 経路の活性化、およびそれにより誘導される EMT がペメトレキセド耐性に関与する。</li></ol> <p>これらの結果より、ペメトレキセドの耐性には TS の発現が強く関与しているが、FGF2-FGFR1 経路の活性化も関与していることが示された。ペメトレキセドと、FGFR1 を標的とした治療の併用が非小細胞肺癌の新規治療戦略となる可能性が示された。</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>			