

## 論文審査の結果の要旨

### **Inhibition of ABCB1 Overcomes Cancer Stem Cell-like Properties and Acquired Resistance to MET inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer**

非小細胞肺癌における ABCB1 抑制による癌幹細胞制御と MET 阻害剤耐性克服

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器感染腫瘍内科学分野

大学院生 菅野 哲平

Molecular Cancer Therapeutics 14(11):2433-40, 2015

EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 耐性化は臨床上大きな課題である。MET シグナル活性化は EGFR-TKI に対する耐性機構の 1 つとして報告されており、MET を介する耐性については、EGFR-TKI に MET 阻害剤を併用することが耐性克服の治療戦略の 1 つとして考えられている。MET 阻害薬は、様々ながん腫において、基礎研究、臨床試験にて有効性が報告されており、これまでに、MET 阻害薬の耐性機序として、KRAS 遺伝子増幅、MET 遺伝子 2 次変異などが報告されているが、新規耐性メカニズム解明およびその耐性克服が望まれている。

本研究では、MET 遺伝子増幅を有し MET 阻害剤 (PHA665752・Crizotinib) 感受性を示した EBC-1 細胞株を用いて、PHA665752 低濃度暴露により PHA665752 耐性細胞株 (EBC1-R) を樹立した。EBC1-R では、KRAS 遺伝子および EGFR 遺伝子コピー数増加、FGFR1 高発現とともに、ABCB1 遺伝子および蛋白の有意な発現上昇を認めた。ABCB1 は、薬剤トランスポーターであるとともに、癌幹細胞マーカーの 1 つであることが知られており、EBC1-R が、癌幹細胞(CSC)および上皮間葉移行 (EMT) の特徴を有する耐性株であることを示した。またこの ABCB1 高発現には、miR-138 低発現が関与していることを明らかにした。EBC1-R に対し、ABCB1 の発現を siRNA および ABCB1 阻害薬 Elacridar にて抑制したところ、CSC および EMT 能が減弱し、PHA665752 に対する感受性回復が得られた。以上、ABCB1 高発現が CSC および EMT 形成能に強く関与し、非小細胞肺癌の MET 阻害剤耐性化に寄与していることおよび ABCB1 阻害は非小細胞肺癌の MET 阻害剤耐性克服の新たな治療戦略になり得ると結論づけた。

第二次審査においては、複数の耐性機序の位置づけ、ABCB1 阻害剤の臨床応用への展望など多岐にわたる質問がなされ、いずれに対しても的確な回答が得られた。本研究は、非小細胞肺癌の MET 阻害剤耐性メカニズムの詳細および耐性克服の治療戦略を明らかにし、非小細胞肺癌の分子標的治療の進展および新規治療法の確立に寄与するところ大であり、学位論文として十分価値あるものと認定した。