

論文審査の結果の要旨

MiR-200/ZEB Axis Regulates Sensitivity to Nintedanib in Non-Small Cell Lung Cancer Cells

非小細胞肺癌細胞における

MiR-200/ZEB axis の Nintedanib 感受性促進効果に関する検討

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器感染腫瘍内科学

大学院生 西島 伸彦

International Journal of Oncology 48:937-944,2016

Nintedanib は FGFR-1-3, PDGFR- α/β , VEGFR-1-3 を標的としたアンジオキナーゼ阻害薬である。Nintedanib は、既治療非小細胞肺癌に対する第 III 相試験にて、ドセタキセルとの併用で有意に無増悪生存期間を延長することを示した。*in vitro* では、Nintedanib は EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) 耐性機序の 1 つである Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) 抑制効果を有することが報告されている。

本研究では、非小細胞肺癌における Nintedanib 治療予測因子の同定と EMT 解除による EGFR-TKI 感受性改善効果を検討した。16 種類の非小細胞肺癌細胞株を用いて、Nintedanib 感受性株群と耐性株群に分類し、さらに、Nintedanib 感受性 PC-1 細胞株を用いて Stepwise 法にて Nintedanib 耐性細胞株(PC-1R)を樹立した。耐性株群および PC-1R において、miR-200 family 発現低下および ZEB1 と vimentin 発現上昇を認めた。A549 耐性細胞株と PC-1R に対して、miR-200 family を過剰発現させたところ、EMT 解除とともに Nintedanib 感受性が有意に改善した。

一方、TGF- β により EMT を誘導した A549 細胞に Nintedanib を投与すると EMT が解除され、EGFR-TKI (gefitinib) 感受性が改善した。以上、miR-200 family と ZEB1 発現は、非小細胞肺癌における Nintedanib の効果予測因子として有望であり、また、EGFR-TKI+Nintedanib 併用療法は、EMT 解除および EGFR-TKI 耐性克服の新規治療戦略の 1 つになりうると考えられる。

第二次審査においては、TGF- β シグナルにおける Nintedanib の役割、miR-200 family/ZEB1 の効果予測因子としての臨床応用、Nintedanib 併用療法の可能性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 Nintedanib 感受性メカニズムの詳細および EGFR-TKI 耐性克服の新規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。