

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

水上 拓郎

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目 EGFR and HER2 signals play a salvage role in MEK1-mutated gastric cancer after MEK inhibition (EGFR および HER2 シグナルは MEK1 遺伝子変異陽性胃癌の MEK 阻害剤への耐性に寄与する)

掲載誌 International Journal of Oncology 2015; 47: 499-505

主査 加藤 智啓
副査 松井 宏晃
副査 太田 智彦

[論文の要旨・価値]

mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)1 の遺伝子変異がある胃癌細胞は MEK 阻害薬に感受性を示すが、MEK 阻害薬に対する耐性獲得の問題がある。本論文では、MEK1 遺伝子変異陽性胃癌細胞株を用いて、ErbB ファミリー受容体活性化の観点から、胃癌の MEK 阻害薬耐性機序の解明と克服を試みている。方法として、MEK1 遺伝子変異陽性未分化型胃癌細胞株 (OCUM-1) における、MEK1/2 阻害薬であるトラメチニブおよび epidermal growth factor receptor(EGFR)/human EGFR-related 2 (HER2)両者の阻害薬であるラパチニブの細胞内シグナル伝達に対する影響を、リン酸化抗体アレイ・ウェスタンブロット等を用いて検討している。得られた結果は以下のようであった。

1) トラメチニブ添加により速やかに extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2 のリン酸化は低下したが、72 時間後には EGFR および HER2 のリン酸化を伴って、ERK1/2 の再リン酸化が見られた。2) EGF 刺激によりトラメチニブに対する感受性は低下したが、その低下はラパチニブの同時添加により、ERK1/2 のリン酸化抑制を伴って解除された。3) トラメチニブとラパチニブ両者の添加は、トラメチニブの単独添加にくらべ、アポトーシスを示すポリ ADP リボースポリメラーゼとカスパーゼ 3 の切断を強く誘導した。以上のことから、MEK1 遺伝子変異陽性胃癌細胞株において、MEK 阻害薬耐性には EGFR と HER2 のリン酸化が関わること、および MEK 阻害薬と EGFR/HER2 阻害薬の組み合わせは MEK 阻害薬耐性を克服できる可能性があることを結論して報告している。

本論文は MEK 阻害薬耐性に関する基礎医学的な新知見とともに、臨床的にも有用な情報を提供している価値ある論文である。

[審査概要]

審査は主査・副査のほか、数名の陪席者を得て行われた。約 20 分のパワーポイントによる発表の後、約 30 分の質疑応答があった。詳細なスライドと明快な説明により、発表はわかりやすいのもであった。質疑応答では、抗体アレイとウェスタンブロットで検出しているリン酸化 EGFR は同じか、ERK から EGFR への何等かのフィードバック阻害機構はないのか、あるいは、胃癌における MEK の遺伝子変異の頻度はどれほどか、など数多くの質問があったが、申請者はほぼ的確に答えていた。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

本研究ではよく計画された実験が的確に行われており、結果も臨床との関連を含め十分に考察されていた。当該分野についての専門的および周辺の知識も豊富であった。発表および質疑応答を通じて、礼儀正しく真摯な態度であった。英語力は引用文献の一つを用いてその場で和訳することにより評価した結果、良好と判断された。

以上より申請者は学位授与に値すると判断された。