



Title	KRAS変異肺癌における上皮間葉移行に基づいたMEK阻害薬による受容体型チロシンキナーゼのフィードバック機構に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	北井, 秀典
Description	配架番号 : 2347
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12933号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68598
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hidenori_Kitai_review.pdf, 審査の要旨



(様式 16)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 北井 秀典

	主査	教授	野口 昌幸
審査担当者	副査	教授	渡邊 雅彦
	副査	教授	佐邊 壽孝
	副査	教授	大場 雄介

学 位 論 文 題 名

KRAS 変異肺癌における上皮間葉移行に基づいた MEK 阻害薬による受容体型チロシンキナーゼのフィードバック機構に関する研究

(Studies on Feedback Activation of Receptor Tyrosine Kinase Signaling Induced by MEK Inhibition based on Epithelial-to-Mesenchymal Transition in KRAS Mutant Lung Cancer)

本学位論文は、肺癌とくに肺腺癌におけるKRAS変異癌におけるMEK阻害剤の耐性の分子機構を調べた研究です。この耐性獲得機構として以前から指摘されているAKT経路が活性化されることとEMTにおける上皮系-間葉系移行との相関性があることを肺癌由来の細胞株、micro array, TGF ベータ刺激による実験により突き止めました。この背景としてSpry4, DUSP6, FGFR-1, ErBB3 などの遺伝子の発現やその機能が関与していることを各種実験系により解明し、マウスモデルにおいてこのモデルに基づいた治療の有効性を確認したものです。

学位論文内容の口頭発表後、大場雄介教授より以下の質問があり、申請者よりの回答（カッコ内）の回答がありました。

1. 肺癌における EMT あるいは STEM cell の概念はどうなっているのか？
(指摘のように肺癌では STEM(幹細胞)の定義はあいまいである。)
2. 薬剤耐性と EMT や間葉系などとの関係はどのようになっているか？
(間葉系では薬剤耐性の傾向がある)
3. Mesenchymal (間葉系) では TGF-beta が FGFR-1 受容体の発現は変わらないというのはどのような現象か？
(mesenchymal ではもともとその発現が高いことも影響している)
4. Mesenchymal における FGFR-1 はどのように見つけたのか？
(FGFR-1 の誘導のパターンから類推した)
5. 肺癌では EMT の変化に KRAS の変異は必須であるのか？

(大腸がんや他のものでは変わらない)

渡邊雅彦教授より以下の質問があり、申請者よりの回答(カッコ内)の回答がありました。

1. 肺がんでの間葉系の頻度と増殖能、予後などとの相関性はどのようになっているのか?
(自験例では検討していないが、一般的には間葉系の予後はよくないと言われている)
2. EMTにおける上皮系-間葉系の目安となる染色マーカーなどは存在するか?
(ErBB3やFGFR-などが応用可能であろう)
3. 実験で確認した事項は、実際の臨床例でも確認可能か?
(できると思う)
4. 金沢大学で行ってきた実験を北大でどのように展開していくか?
(アレイやbioinformaticsのデータは米国のもので多いので、北大における肺がんの臨床例において解析を進めたい)

佐邊 壽孝 教授より以下の質問があり、申請者よりの回答(カッコ内)の回答がありました。

1. FGFR-1においてSpry4やDUSP6はmesenchymalにおいて特異的なものであるのか?
(Spry4やDUSP6はmesenchymalにおいて特異的である)
2. 実験系で、EGF刺激により変化が認められるが、生体内におけるこれらのsourceはどうか考えるか?(文献的にもはっきりとは特定できていない、今後検討の必要がある)
3. FGFR-1の遺伝子変異はどのようなパターンがあるか?
(amplificationや活性化変異である)
4. EK阻害剤存在下でもEMTは起きるのか?(検討する)
5. マウスの実験での2相性に变化している理由は?
(heterogeneityや経過中の変異が影響している可能性がある)
6. EMTに関連して乳がんの薬剤耐性と肺がんにおける物との違いを考察してもいいのではないか?STEM cellに対する治療は肺がんではできるのか?(現状では難しい)

野口昌幸教授より以下の質問があり、申請者よりの回答(カッコ内)の回答がありました。

1. PI3K-AKT阻害薬との併用で済むのではないか?(副作用で難しい)
2. Spry4, DUSP6, FGFR-1, ErBB3など細胞内分子をターゲットにした治療において場合DDSに対して考えはあるか?(現状では難しい)
3. マウスの実験での効果は初めから使った場合ではどうか?(実験的には費用などの問題があり試行していないのでわからないが検証の必要はある)
4. マウスの実験での効果はepithelial type(上皮系)では効果がないことは確認できているか?(今後検討する)

学位論文の記載にいくつか修正点(別紙に記載)はあるものの、基礎論文はしっかりとまとめられており、また審査会における口頭発表も論理的で、理路整然とまとめられ、大変わかりやすいものでありました。研究内容に関する各審査員からの多岐にわたる質問に対しても適切に回答しており、審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定いたしました。