

～ 山田賞 ～



市原 英基

略 歴

昭和51年7月20日生
平成13年3月 岡山大学医学部卒業
平成22年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修了
平成13年5月 岡山大学医学部附属病院第二内科 医員(研修医)
平成13年6月 神戸市立中央市民病院内科 研修医
平成15年6月 神戸市立西市民病院呼吸器内科 専攻医
平成17年6月 岡山大学医学部・歯学部附属病院血液腫瘍・呼吸器内科 医員
平成21年4月 岡山大学医歯薬学総合研究科緩和医療学講座 助教
現在に至る

研究論文内容要旨

選択的な上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンリン酸化阻害薬(TKI)であるゲフィチニブやエルロチニブは、活性化EGFR遺伝子変異(exon 19 flame deletion, exon 21 L858Rなど)を持つ非小細胞肺癌に著効するが、そのほとんどが一年程度で再増悪(獲得耐性)をきたすため臨床大きな問題となっている。獲得耐性の主要な原因としてEGFR遺伝子変異(exon 20 T790M)の獲得やMET遺伝子増幅などが明らかにされている。その中でもEGFR T790M遺伝子変異による獲得耐性が最も多く原因の約半数を占めており、一度T790M遺伝子変異が出現するとEGFR-TKIは全く無効となる。このT790M遺伝子変異による薬剤耐性を克服することは、活性化EGFR遺伝子変異陽性肺癌の約半数を高血圧や糖尿病と同様に慢性疾患として長期管理を可能とすることにつながり、臨床的にも極めて重要な研究課題である。

バンデタニブはEGFRと血管内皮成長因子受容体(VEGFR)を同時阻害する経口の新規TKIであり、非小細胞肺癌に対する臨床試験において優れた効果を示している。我々は、*in vitro*において活性化EGFR遺伝子変異(exon 19 flame deletion)を有する肺腺癌細胞株PC-9にバンデタニブを長期暴露することで細胞株PC-9/VanRを樹立した。PC-9/VanRは、EGFR T790M遺伝子変異を獲得(ダイレクトシーケンス法)しており、MTTアッセイ法による*in vitro*の検討では親株であるPC-9に比べバンデタニブに対する感受性が低下していた。次に皮下腫瘍マウスモデルを用い*in vivo*におけるバンデタニブの効果を検証した。PC-9/VanR皮下腫瘍はT790M遺伝子変異を有するにも関わらず、バンデタニブによりその増殖が有意に抑制されていた。バンデタニブ投与を行った皮下腫瘍ではVEGFRの活性が阻害され(ウエスタンブロットティング法)、抗CD31抗体を用いた蛍光免疫染色法の検討では腫瘍内血管新生が著明に抑制されていた。これらからの結果から、バンデタニブによるPC-9/VanR皮下腫瘍の抑制効果は、VEGFR阻害効果に伴う腫瘍内血管新生阻害が大きな役割を果たすと考えられた。さらにEGFR T790M遺伝子変異を有する細胞株H1975およびRPC-9(教室の荻野らが樹立し、Cancer Res. 2007に報告)の皮下腫瘍モデルでもバンデタニブの効果を検討したが、いずれの皮下腫瘍においてもバンデタニブはその増殖を抑制していた。

以上の結果から、バンデタニブの長期暴露は選択的EGFR-TKIであるゲフィチニブやエルロチニブと同様にEGFR T790M遺伝子変異の出現をきたすが、T790M遺伝子獲得後も抗腫瘍効果を示す可能性があると考えられた。