

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



榎本 剛

略 歴

2009年 3月 岡山大学医学部医学科 卒業
2009年 4月 国立病院機構岡山医療センター (初期研修医)
2011年 4月 岡山ろうさい病院 内科 (後期研修医)
2012年 4月 国立病院機構岡山医療センター 呼吸器科 (後期研修医)
2014年 4月 岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科 医員
2015年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 入学
2019年11月 国立病院機構岩国医療センター 呼吸器内科
2019年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 修了

研究論文内容要旨

【背景】アレクチニブはAnaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性肺癌の標準治療だが、早期耐性も認められる。アレクチニブに早期耐性化した患者検体を用いてその耐性機序の解明、克服について検討した。

【方法】アレクチニブに3カ月で耐性化したALK陽性肺癌の51歳男性の剖検にて肺、肝臓、腎臓の転移巣を採取した。アレクチニブ耐性後の胸水からABC-14という細胞株を樹立し、アレクチニブ/クリゾチニブ耐性後の剖検時の肝転移を超免疫不全マウスの皮下に移植し、患者由来異種移植モデル (PDXモデル) を作成した。また、PDXモデル腫瘍からin vitroでABC-17という細胞株を樹立した。これらを次世代シーケンスやリアルタイムPCR等で包括的解析を行った。

【結果】ABC-14はALKキナーゼドメインの二次変異を認めず、MET遺伝子の増幅とEGFRリガンドのamphiregulinの過剰発現を認め、ALK/MET阻害薬のクリゾチニブとEGFR阻害薬のエルロチニブの併用はin vitro, in vivoで強い抗腫瘍効果を認めた。ABC-17とPDXはALK G1202Rの二次変異を認め、第3世代ALK阻害剤のロールラチニブが奏効した。初診時検体、樹立細胞株、剖検組織を用いた次世代シーケンスではTumor Mutation Burden (TMB) 高値と腫瘍進展の多様性を認め、剖検部位ごとにALK G1202Rの異なるコドン変化を認めた。

【結論】TMB高値と腫瘍進展の多様性がアレクチニブの早期耐性に関与している可能性がある。ALK阻害薬とそのほかの受容体チロシンキナーゼ阻害薬の併用やロールラチニブの適切なタイミングでの投与が期待される治療戦略である。