





審査結果報告書

2023年8月28日

主査氏名 天野 英樹 

副査氏名 朝川 央 

副査氏名 山下 拓 

副査氏名 三階 貴史 

1. 申請者氏名 : DM19025 森 瑛子

2. 論文テーマ :

麻黄のチロシンキナーゼ型受容体に対する効果の解析

1. 非小細胞肺癌由来 H1975 細胞に発現する活性型変異を有する EGFR と c-Met に対する麻黄エキスの効果、及び、オキシメルチニブとの併用効果
2. FGFR2 過剰発現胃癌由来 KATOIII 細胞に対する麻黄エキスの効果

3. 論文審査結果 :

非小細胞肺癌(NSCLC)の治療はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の出現により、第IV期の5年生存率を上昇させたが、長期的に耐性を獲得し再増悪を示す。耐性の原因はEGFRの変異やMETの増幅が報告されている。麻黄は漢方医学で広く用いられ、医療用漢方エキス製剤16品目に配合されている。近年、この麻黄エキス(EHE)が第1世代EGFR-TK阻害薬であるエルロチニブ耐性から回復させることが報告された。今回申請者は非小細胞肺癌由来H1975細胞とFGFR2過剰発現胃癌由来KATOIII細胞を用いてEHEと第3世代EGFR-TK阻害薬であるオキシメルチニブを併用することでオキシメルチニブ耐性獲得の低下を促すか否か検討し、下記に記した1-3について明らかにした。

1. EHEを添加後、濃度依存的にc-Metの自己リン酸化、活性型変異を有するEGFRの発現量の低下を認めた。オキシメルチニブとEHEを添加するとc-Met, EGFR及びそのリン酸化体は殆ど検出されなかった。
2. H1975細胞の増殖に対しEHEは濃度依存的に生存率を低下させ、150-200 μ g/mlで増殖抑制を認めた。オキシメルチニブは濃度依存的にH1975細胞の生存率を低下させたが、5.54nM付近でプラトーになり耐性細胞の出現が起きる可能性を示した。EHEとオキシメルチニブの併用するとH1975細胞の増殖の抑制及び耐性細胞の出現が抑制される事が考えられた。
3. EHEを添加後、濃度依存的にFGFR2, c-Met, EGFR及びそのリン酸化体の発現量の低下を認めた。またEHEは濃度依存的にKATOIII細胞増殖の抑制を認めた。

以上の結果よりオキシメルチニブとEHEの併用はEGFR及びc-Metのリン酸化体の発現低下を促進する事からオキシメルチニブ耐性出現のリスクを低下させる可能性があることが示唆された。これはEHEは術後の補助療法および前癌病変の治療薬として臨床的に応用できる可能性を示している。本研究は臨床上の観点から価値が高く、それをまとめた本論文も大変優れており学位論文として相応しいものである。更に、審査の場においても適切な研究の呈示と回答が得られたため、審査員全員の合意の上で申請者の学位審査は合格と判断した。