

京都大学	博士（医学）	氏名	大木元達也
論文題目	Combination therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors and TEAD inhibitor increases tumor suppression effects in <i>EGFR</i> mutation-positive lung cancer (EGFR チロシンキナーゼ阻害剤と TEAD 阻害剤の併用療法は <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性肺がんの腫瘍抑制効果を増強する)		
(論文内容の要旨)			
<p><i>EGFR</i> (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異は肺がんにおける主要なドライバー遺伝子変異であり、<i>EGFR</i> 変異を標的とする EGFR-TKI (tyrosine kinase inhibitor) の出現によって <i>EGFR</i> 変異陽性肺がん患者の予後は延長した。しかし、EGFR-TKI を投与された患者の多くがその後再発することが課題である。<i>EGFR</i> 変異陽性肺がんの EGFR-TKI に対する獲得耐性機序は多岐にわたり、そのことが耐性の克服を困難にしている。EGFR-TKI による初期治療で生き残ったがん細胞が再増殖する中で様々な耐性機序を獲得すると考えられることから、EGFR-TKI に対する初期生存の機序を克服することが求められる。本研究では、<i>EGFR</i> 変異陽性肺がんの EGFR-TKI に対する初期生存の機序として YAP1 (yes-associated protein 1) -TEAD 経路に着目し、TEAD 阻害剤である VT104 と EGFR-TKI の併用効果を確認した。</p> <p>EGFR-KDD (kinase domain duplication) と呼ばれる <i>EGFR</i> 変異陽性の肺がん患者のがん性胸水から細胞株 (KTOR27) を樹立し EGFR-TKI を暴露すると、細胞質に局在していた YAP1 が核内に移行することを蛍光免疫染色で確認した。また、siRNA を用いて YAP1 をノックダウンすると、KTOR27 の EGFR-TKI に対する感受性が亢進した。さらに、VT104 を EGFR-TKI と併用すると KTOR27 の EGFR-TKI に対する感受性が亢進し、VT104 と EGFR-TKI の併用は EGFR-TKI 単独と比較しアポトーシスを亢進させ、YAP1-TEAD 経路により転写される <i>CTGF</i> の発現を抑制した。</p> <p>次に、市販の <i>EGFR</i> 変異陽性肺がん細胞株 (PC9、HCC827) を用いて探索した。PC9 に対して EGFR-TKI と化合物ライブラリーに含まれる約 1800 種類の化合物を併用し細胞生存を確認すると、EGFR-TKI 単独と比較して併用でより強く細胞生存を抑制するライブラリー化合物の中に YAP1-TEAD 経路を阻害する化合物が 2 種類含まれており、KTOR27 以外の <i>EGFR</i> 変異陽性肺がん細胞株においても YAP1-TEAD 阻害剤の併用が有用である可能性が示唆された。PC9 に EGFR-TKI を暴露すると、KTOR27 と同様に細胞質に局在していた YAP1 が核内に移行した。一方で、HCC827 の YAP1 はもともと核内に局在し、EGFR-TKI の暴露後も核内への局在が維持された。また、PC9 と HCC827 は共に、YAP1 のノックダウンや VT104 の併用により EGFR-TKI に対する感受性が亢進した。さらに、PC9 や HCC827 を免疫不全マウスの皮下に移植し EGFR-TKI と VT104 を併用して経口投与すると、EGFR-TKI を単独で投与した場合と比較して 14 日間の投与終了後の腫瘍再増大の速さが抑制された。VT104 と EGFR-TKI の併用は EGFR-TKI 単独と比較しマウスの体重減少を悪化させなかった。<i>EGFR</i> 変異陽性肺がん患者の組織マイクロアレイの免疫染色による検討では、YAP1 が核内に局在する患者と細胞質に局在する患者で EGFR-TKI 開始から再増悪までの期間に有意差を認めなかった。</p> <p>以上の結果から、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性肺がんにおいて EGFR-TKI と TEAD 阻害剤である VT104 の併用が EGFR-TKI 投与前の YAP1 の局在の状態によらず有用である可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

進行期 *EGFR* (epidermal growth factor receptor) 変異陽性肺癌を根治するためには、EGFR 阻害剤による初期治療に対して一部の癌細胞が生存する現象である初期生存の克服が重要であるが、EGFR 阻害剤に対する初期生存の機序は十分には解明されていない。本研究では、EGFR 阻害剤に対する初期生存の機序として YAP1 (yes-associated protein 1) -TEAD 経路に着目し、EGFR 阻害剤と TEAD 阻害剤である VT104 の併用効果を探索した。まず、*EGFR* 変異陽性肺癌患者の癌性胸水から樹立した細胞株や既存の *EGFR* 変異陽性肺癌細胞株を用いて、EGFR 阻害剤投与前の YAP1 の局在の状態によらず、EGFR 阻害剤の暴露によって YAP1 が活性化することや、VT104 の併用によって EGFR 阻害剤に対する感受性が亢進することを確認した。次にマウスモデルにおいて、EGFR 阻害剤と VT104 の併用療法は EGFR 阻害剤単独治療と比較して、治療終了後の腫瘍再増大を抑制することを確認した。

以上の研究は、*EGFR* 変異陽性肺癌に対して EGFR 阻害剤と VT104 の併用療法が EGFR 阻害剤投与前の YAP1 の局在の状態によらず有用であることを示唆しており、EGFR 阻害剤に対する初期生存機序の解明に貢献し、*EGFR* 変異陽性肺癌治療の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 3 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降