

審査の結果の要旨

氏名 吉田 俊太郎

本研究は大腸癌化学療法における分子標的薬の治療効果および治療抵抗性因子を明らかにするため、治療効果の検討および治療症例の分子生物学および臨床病理学的検討による、新たな治療抵抗性因子の探索を行い、下記の結果を得ている。

1. 進行・再発大腸癌における平均生存期間は 37.6 ヶ月であり、分子標的薬を用いた症例においては、その使用は有意に予後の延長に寄与していた。
2. 抗 EGFR 抗体治療薬である cetuximab による治療を行った症例では、奏功率が 25.0%、病勢コントロール率が 50%であり、EGFR より下流のシグナルである KRAS のアミノ酸変異は 25%に認められ、KRAS 変異が cetuximab による治療への抵抗性因子となる傾向がみられた。
3. 新たな治療抵抗性因子として、RAS-GTPase-activating proteins (RASGAPs) のひとつである RAS protein Activator Like-1 (RASAL1) につき、ヒト大腸癌細胞株にて検討したところ、RASAL1 の発現が腫瘍増殖を抑制することが示唆され、また、その発現が cetuximab による細胞増殖抑制効果を増強することが示された。
4. RASAL1 の発現低下は、進行・再発大腸癌症例の 25.0%で認められ、その発現低下が大腸癌の予後規定因子ではなく、KRAS 変異がない症例に対する cetuximab 治療における、治療抵抗性因子になり得ることが示唆された。

以上、進行・転移大腸癌症例および大腸癌細胞株の解析から、RASAL1 の発現

低下は、新たな cetuximab 治療に関する抵抗性因子となる可能性を示した。本研究は、抗 EGFR 抗体治療薬のあらたな治療抵抗性因子の検討であり、分子標的薬の作用機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる