

# YAP mediates resistance to EGF-induced apoptosis in EGFR-mutated non-small cell lung cancer cells

中島, 真亜子

<https://hdl.handle.net/2324/7182331>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : © 2023 The Authors.

(別紙様式2)

氏名	中島 真亜子
論文名	YAP mediates resistance to EGF-induced apoptosis in <i>EGFR</i> -mutated non-small cell lung cancer cells
論文調査委員	主査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副査 九州大学 教授 馬場 英司 副査 九州大学 教授 中川 尚志

### 論文審査の結果の要旨

(主論文内容の要旨)：上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌細胞の増殖と生存の根底にあるメカニズムは不明である。申請者は、肺癌における *EGFR* 遺伝子変異と、細胞の増殖と生存を制御するHippoシグナル伝達経路の転写コアクチベーターであるYes-associated protein (YAP) との機能的関連を調べた。血清欠乏の条件下で、上皮成長因子 (epidermal growth factor; EGF) は *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株でYAPの活性化を誘導したが、*EGFR* 野生型の細胞株では誘導しなかった。変異型EGFRを強制発現させたA549肺癌細胞でも同様にEGF刺激によるYAP活性化を認めたが、野生型EGFRを強制発現させた細胞では認めなかった。さらに、血清欠乏下のEGF刺激は野生型EGFRを強制発現したA549細胞においてアポトーシス細胞死を誘導したが、変異型EGFRを発現した細胞ではEGF誘導性アポトーシスに対する耐性が観察された。短鎖干渉RNAを用いてYAPをノックダウンすると、変異型EGFRを発現した細胞においてもEGF誘導性アポトーシスが観察されるようになった。これらの結果から、YAPの活性化が *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞のEGF誘導性アポトーシスに対する抵抗性を誘導し、細胞の生存に特異的に寄与していることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。