

TP53 gain-of-function mutations promote osimertinib resistance via TNF- α -NF- κ B signaling in EGFR-mutated lung cancer

指宿, 立

<https://hdl.handle.net/2324/7329418>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



(別紙様式2)

氏 名	指 宿 立
論 文 名	<i>TP53</i> gain-of-function mutations promote osimertinib resistance via TNF- α -NF- κ B signaling in <i>EGFR</i> -mutated lung cancer (<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性肺癌において <i>TP53</i> 機能獲得型変異はTNF- α -NF- κ B経路を介してオシメルチニブ耐性化を促進する)
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：上皮増殖因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子変異陽性肺癌は日本人肺腺癌の約半数を占め、第3世代の*EGFR*チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるオシメルチニブが標準治療となっているものの1～2年で耐性化をきたす。がん抑制遺伝子である*TP53*遺伝子の変異は*EGFR*変異肺癌患者の約半数で検出され、TKI耐性化と関連することが示唆されていたがその機序は不明であった。特に*TP53*変異の中でも機能獲得型(GOF)変異と呼ばれる特定の点突然変異はがん抑制機能の喪失のみならず腫瘍促進をきたす新たな機能を獲得することが知られている。申請者らは*EGFR*変異肺癌において*TP53*-GOF変異がオシメルチニブ耐性をきたす機序を解明するため、*EGFR*変異肺癌細胞株に対してCRISPR-Cas9の技術を用いて*TP53*をノックアウトし、更にレトロウイルスを用いて*TP53*-GOF変異と非GOF変異、そして野生型を含む様々な*TP53*遺伝子型を発現した細胞株を樹立した。それらに対してオシメルチニブを投与したところ、*TP53*-GOF変異型では他の変異型や野生型と比較して早期のオシメルチニブ耐性化を認めた。網羅的な遺伝子発現解析では、*TP53*-GOF変異型でオシメルチニブを投与した際にサイトカイン関連遺伝子群の発現上昇とTNF- α /NF- κ B経路の活性化を認めた。特にTNF- α の産生が*TP53*-GOF変異型で特異的にオシメルチニブ投与時に亢進しており、その産生量は経時的に増加した。その機序として*TP53*-GOF変異がp53とNF- κ Bの一つであるp65の複合体形成を促進し、オシメルチニブ投与によりp53-p65複合体が核内に移行することによりTNFプロモーター領域への結合を促進させることを解明した。最終的に腫瘍移植マウスモデルで*TP53*-GOF変異に対するオシメルチニブと抗TNF- α 抗体薬の併用がオシメルチニブの耐性化を抑制し、オシメルチニブに耐性化した細胞に対しても抗TNF- α 抗体薬の上乗せがオシメルチニブの感受性を回復させることを示した。申請者らの研究成果は*EGFR*遺伝子変異陽性肺癌において*TP53*-GOF変異を有する場合はオシメルチニブ耐性化が早期に進行することを明らかにし、抗TNF- α 抗体薬との併用が耐性化の抑制と克服に有望である根拠になると考えられた。)

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。