

マクロファージと線維芽細胞が産生するGAS6がAXLを介したALK陽性肺癌の治療抵抗性を誘導する

内海, 太裕

<https://hdl.handle.net/2324/7363694>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



(別紙様式 2)

氏 名	内海 太裕
論 文 名	マクロファージと線維芽細胞が産生するGAS6がAXLを介したALK陽性肺癌の治療抵抗性を誘導する
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 前田 高宏 副 査 九州大学 教授 中原 剛士

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）は、ALKチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）によって高い抗腫瘍効果が得られる。しかし、腫瘍は耐性の出現により最終的に、ほとんどの症例で再発してしまう。耐性メカニズムには、ALK遺伝子の二次的な変異や、cMET、cKIT、EGFRなどのバイパスシグナル経路の活性化等が知られているが、一部はまだ不明なものも残されている。

本研究では、第2世代ALK-TKIアレクチニブに耐性化した患者検体を解析し、腫瘍細胞においてAXL発現が有意に増加していること、およびAXLのリガンドであるGAS6が胸水中で高レベルに存在することを発見した。ALK融合遺伝子陽性NSCLC細胞株H3122にAXLを過剰発現させると、アレクチニブに対して部分耐性を示し、この耐性はGAS6の添加により増強された。また、ALK/AXL阻害剤ギルテリチニブによりこの耐性が克服可能であることを確認した。

さらに、GAS6過剰発現NIH3T3細胞とAXL過剰発現H3122細胞をヌードマウスの左右に同時に皮下移植し、その後アレクチニブを投与した。NIH3T3からGAS6を供給すると、アレクチニブ投与下で腫瘍再発が促進されたが、GAS6供給がなくても、AXL過剰発現H3122腫瘍は宿主マウス由来のGas6発現増加により1ヵ月以内に再発した。シングルセルRNAシーケンスによる腫瘍微小環境の解析から、Gas6の主要な供給源は、特定のがん関連線維芽細胞（CAF）と一部の腫瘍関連マクロファージ（TAM）であることが明らかになった。アレクチニブ投与により、TAMは腫瘍微小環境への浸潤数が増加し、CAFはMmp11発現上昇で特徴づけられる発現パターンの変化が生じた。

本研究により、癌細胞におけるAXLの発現増加と、腫瘍微小環境におけるGas6の産生増加が、ALK-TKI耐性の増強に寄与することが示された。さらにアレクチニブ治療中の腫瘍微小環境における、GAS6の変化とその産生源について新たな知見が得られた。

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。