

平成27年2月

## 泉大樹 学位論文審査要旨

主査 梅北善久  
副主査 中村廣繁  
同 清水英治

### 主論文

Favorable effect of the combination of vinorelbine and dihydropyrimidine dehydrogenase-inhibitory fluoropyrimidine in *EGFR*-mutated lung adenocarcinoma: Retrospective and *in vitro* studies

(*EGFR*遺伝子変異陽性肺腺癌に対するビノレルビンとジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ抑制性フルオロピリミジン併用の良好な効果：レトロスペクティブおよび*in vitro*での検討)

(著者：泉大樹、唐下泰一、井岸正、牧野晴彦、西井（伊藤）静香、高田美也子、中崎博文、上田康仁、松本慎吾、小谷昌広、倉井淳、武田賢一、阪本智宏、矢内正晶、田中那津美、Chaitanya S. Nirodi、清水英治)

平成27年 International Journal of Oncology 掲載予定

### 参考論文

1. Synergistic cell growth inhibition by the combination of amrubicin and Akt-suppressing agents in *K-ras* mutation-harboring lung adenocarcinoma cells: Implication of EGFR tyrosine kinase inhibitors

(*K-ras*変異陽性肺腺癌細胞株に対するアムルビシンとAkt活性阻害薬の相乗効果：EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の意義)

(著者：伊藤静香、井岸正、高田美也子、上田康仁、松本慎吾、小谷昌広、武田賢一、泉大樹、阪本智宏、山口耕介、牧野晴彦、唐下泰一、千酌浩樹、清水英治)

平成26年 International Journal of Oncology 44巻 685頁～692頁

# 学 位 論 文 要 旨

Favorable effect of the combination of vinorelbine and dihydropyrimidine dehydrogenase-inhibitory fluoropyrimidine in *EGFR*-mutated lung adenocarcinoma: Retrospective and *in vitro* studies

(*EGFR*遺伝子変異陽性肺腺癌に対するビノレルビンとジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ抑制性フルオロピリミジン併用の良好な効果：レトロスペクティブおよび*in vitro*での検討)

*EGFR*遺伝子変異は肺腺癌の5-40%に認められ、特にアジア人に高頻度に認められる。*EGFR*チロシンキナーゼ阻害薬は*EGFR*遺伝子変異を有する肺癌に対し劇的な効果をもたらすが、いずれ耐性となる。従って殺細胞性抗癌剤による治療が必要となる。過去の研究では、ビノレルビン (VNR) とDIFの併用が非小細胞肺癌細胞に対し相乗効果を発揮する事を実験的に示し、臨床第Ⅱ相試験でその有効性・安全性を報告している。そのなかで、VNR+DIF併用療法で長期間効果が維持される症例に*EGFR*遺伝子変異を有する傾向があることに注目した。*EGFR*遺伝子変異陽性肺癌患者においてVNR+DIF併用療法と標準治療の効果をレトロスペクティブに比較し、さらにVNR+DIF併用療法が*EGFR*遺伝子変異陽性肺癌に対して良好な効果をもたらすメカニズムを検討した。

## 方 法

2004年11月～2013年4月に当院で診断され、一次治療としてプラチナ製剤併用化学療法 (Platinum-based chemotherapy: Pt-based) またはVNR+DIF併用療法 (VNR+DIF) を受けた*EGFR*遺伝子変異陽性肺腺癌患者において、一次治療の奏効率、病勢コントロール率、無増悪生存期間、全生存期間を比較した。ヒト肺癌細胞株で、*EGFR*のエクソン19欠失変異を有するPC9細胞、およびエクソン21の点突然変異 (L858R) を有する*EGFR*遺伝子を遺伝子移入した線維芽細胞株1BR3-LRを用いた。VNR、シスプラチン (CDDP)、5-フルオロウラシル (5-FU) による細胞増殖抑制効果を、MTT法により評価した。各薬剤を24時間添加した際の*EGFR*の発現およびリン酸化状態を、免疫沈降後にウエスタンブロッティング法で評価した。 $\text{Na}_3\text{VO}_4$ による*EGFR*のリン酸化状態およびVNR、ゲフィチニブの細胞増殖抑制効果への影響について検証した。VNR、およびゲフィチニブを5-FUと共に添加培養し、細胞増殖抑制効果をMTT法により評価し、併用効果はコンビネーションインデックスを用いて解析した。

## 結 果

VNR+DIFによる無増悪生存期間の中央値は7.4ヶ月とPt-based (3.7ヶ月) と比較し、有意に長かった ( $p=0.02$ )。奏効率 (54.2% vs 42.9%)、病勢コントロール率 (87.5% vs 71.4%) についてもVNR+DIFの方が、Pt-basedに比べ高い傾向が見られた。またVNRはPC9細胞および1BR3-LR細胞において、10~20 nMでEGFRの脱リン酸化を引き起こした。CDDPや5-FUではEGFRのリン酸化状態に変化は見られなかった。1BR3-LR細胞では、0.5%の低濃度血清下でゲフィチニブに対する感受性が上昇し、VNRでも同様の変化が見られた。CDDPや5-FUに対する感受性は増加しなかった。脱リン酸化酵素阻害剤である $\text{Na}_3\text{VO}_4$ は、PC9細胞においてゲフィチニブおよびVNRによるEGFRの脱リン酸化を阻害し、 $\text{Na}_3\text{VO}_4$ の併用によりゲフィチニブおよびVNRによる細胞増殖抑制効果が阻害された。さらに、VNRと5-FUを併用することでPC9細胞の増殖が相乗的に抑制され、ゲフィチニブと5-FUの併用でも相乗効果が得られた。

## 考 察

VNR+DIFはEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌患者において、標準治療であるPt-basedより高い抗腫瘍効果を示した。VNRはEGFRの脱リン酸化作用を持ち、1BR3-LR細胞での実験結果より、VNRはゲフィチニブと同様、EGFRシグナルを抑制することにより細胞増殖抑制効果を発揮することが示唆された。また、 $\text{Na}_3\text{VO}_4$ によるEGFRのリン酸化の維持によりゲフィチニブおよびVNRの感受性が低下することからも、VNRによる細胞増殖抑制作用はEGFRの脱リン酸化を介しているということが支持された。VNRと5-FUの併用による相乗的な細胞増殖抑制効果はPC9細胞においても再現され、さらに5-FUはゲフィチニブとの併用でも相乗的な細胞増殖抑制効果を示した。これらのことから、VNRと5-FUの併用による相乗効果のメカニズムの一つとして、VNRによるEGFRの脱リン酸化が関与していることが示唆された。以上より、VNR+DIFはEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対し、標準治療と比較して抗腫瘍効果が高く、そのメカニズムとしてVNRによるEGFRの脱リン酸化が関与している可能性を提唱する。

## 結 論

EGFR遺伝子変異陽性肺癌において、VNR+DIF併用療法はプラチナ製剤併用療法より無増悪生存期間が長かった。VNRはEGFRの脱リン酸化作用を有し、これはVNRの細胞増殖抑制効果および5-FUとの併用における相乗効果のメカニズムの一つと考えられる。EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対してVNR+DIF併用療法は有望な治療である。