

# A novel approach to overcome osimertinib resistance by targeting histone modifications involved in FGF1 expression with BET inhibitor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮下, 洋佑 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003595">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003595</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2788 号

A novel approach to overcome osimertinib resistance by targeting histone modifications involved in FGF1 expression with BET inhibitor

FGF1 発現を制御するヒストン修飾を標的とした BET 阻害剤によるオシメルチニブ耐性克服の新規アプローチ

宮下 洋佑 (みやした ようすけ)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、ヒストン修飾により fibroblast growth factor 1 (FGF1) の発現亢進が生じることで、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) のオシメルチニブ耐性が誘導され、さらに、このヒストン修飾を標的とした BET 阻害薬とオシメルチニブの併用治療がオシメルチニブ耐性 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に有効であることを示した。

**【新規性、創造性】** EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC において、従来のバイパス経路由来の耐性メカニズムではなく、ヒストン修飾による新たな耐性メカニズムを明らかにした新規性のある研究である。さらに BET 阻害薬を用いることで、ヒストン修飾を標的として耐性克服の可能性を示した創造性の高い研究である。

**【方法・研究倫理】** EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株からオシメルチニブ耐性細胞株を樹立した。Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing (ATAC-seq) 及び RNA sequencing を用いることで、ヒストン修飾によるオシメルチニブ耐性に関与する候補遺伝子を抽出した。

**【学術的意義】** オシメルチニブ耐性の様々な研究がなされているが、依然として薬剤耐性が克服されていない現状で、本研究は新規の耐性機序さらに治療標的としての可能性を示した学術的独自性と創造性が高い研究である。

**【考察・今後の発展】** オシメルチニブ耐性 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株において、BET 阻害薬とオシメルチニブの併用療法の有効性が示されており、今後臨床試験において治療効果や忍容性が示され、新規の治療戦略となることが期待される。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。