

## 審査の結果の要旨

氏名 中西 義人

癌は世界的にも主要な死因のひとつである。世界保健機構によると、今後も癌患者数は増加し、2030年には死亡者数が1300万人に達すると推測されている。近年、特定の分子を治療標的とした分子標的薬が数多く開発されており、各々の薬剤の標的遺伝子がコピー数増幅、変異、転座等により活性化している癌に対して効果を発揮することが示されている。しかし、これら分子標的薬が効果を示さない癌はまだ多く残っており、有効かつ安全で、患者の **quality of life** を高める新規薬剤の開発が望まれている。本論文では、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) に対する選択的阻害剤の創製、新規 **FGFR3-BAIAP2L1** 融合遺伝子の発見と機能解析、**ERK** シグナル阻害と **FGFR** 阻害剤の効果についての研究をまとめている。線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、4種類の **FGFR** (**FGFR1**~**4**) からなる受容体型チロシンキナーゼである。通常 **FGFR** は、リガンド依存的な二量体形成により活性化し、下流の **MAPK** 経路や **PI3K/AKT** 経路を活性化することが知られている。**FGFR** と癌との関連性については、**FGFR** 遺伝子のコピー数増幅、変異、転座による活性化が癌を引き起こす原因となっていることが知られている。また、**FGFR** は癌細胞の増殖、血管新生、細胞遊走、浸潤、転移等に関わっていることも知られている。本論文は、研究背景などについて記述した序論および全3章からなる本論と総括により構成される。

本論第一章では、**FGFR** の活性化が原因となっている癌の治療を目的とし、**FGFR** 選択的な低分子阻害剤、**CH5183284/Debio 1347** (以下 **CH284**) の創製について論じられている。本化合物は、*in vitro* の酵素阻害試験において **FGFR1**、**FGFR2** 及び **FGFR3** の選択的な阻害が示された。選択性獲得の機序解明のため **FGFR1** と **CH284** の複合体の結晶構造を解析し、**CH284** の持つベンズイミダゾール部位が特徴的な役割を果たしていることを見出した。また、*in vitro* 及び *in vivo* において、**FGFR** 遺伝子のコピー数増幅、変異、転座を有する癌に対する高い抗腫瘍活性が明らかとなった。さらに、既存 **FGFR** 阻害剤に耐性を示す癌に対しても効果を示すことがわかった。したがって、**CH284** は、**FGFR1**、**FGFR2** 及び **FGFR3** 遺伝子に異常を有する癌患者に対して新たな治療機会を提供することが期待された。

第二章では、**CH284** の新しい治療対象患者を見出すため、新規の **FGFR** 活性化機構を探索し、

その機能を評価している。これまで癌細胞株でのみ見つかった *FGFR3-BAIAP2L1 (F3-B)* 融合遺伝子が一部の肺癌、膀胱癌患者において初めて発見され、F3-B 融合キナーゼは非常に強い腫瘍形成促進能を持つことが示された。シグナル解析を行うと、F3-B 融合キナーゼ発現は、MAPK 経路とその下流の転写因子を活性化するとともに、p53 や RB などの癌抑制遺伝子の活性が抑えられることで癌化能を獲得していることが分かった。また、BAR ドメインを介した恒常的な FGFR3 の二量体化により、F3-B 融合キナーゼが活性化していることが示された。したがって、F3-B 融合遺伝子を持つ癌患者は、CH284 により高い効果を得られることが期待された。

第三章では、CH284 投与による薬効発揮をより高い精度で予測するため、FGFR のシグナル解析が行われている。マイクロアレイを用いた解析により、FGFR 遺伝子異常癌細胞株においては MAPK 経路の抑制が CH284 の効果発揮と強く相関していることが分かった。MAPK 経路関連遺伝子の中でも特に強く応答している遺伝子として *DUSP6* が抽出され、CH284 投与による *DUSP6* の発現減少は CH284 の抗腫瘍効果と一致することが示された。一方で、MAPK 経路阻害剤は、MAPK 経路以外の経路を活性化することに起因して作用する可能性が示され、FGFR 遺伝子変異保有癌細胞株には効果を示さなかった。つまり、FGFR 遺伝子変異癌における *DUSP6* 遺伝子の発現変化は FGFR 阻害剤特有の効果予測マーカーであることが示唆された。

以上、本研究の成果により、FGFR 選択的阻害剤 CH284 を用いて、*DUSP6* のようなマーカーで効果をモニタリングしながら、FGFR 遺伝子に異常を有する癌患者を治療することで、最大限の効果を発揮し、癌患者の生存延長と健康への貢献が期待される。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。