

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

高橋理充氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Increased c-SRC expression is involved in acquired resistance to lenvatinib
in hepatocellular carcinoma

(c-SRCの発現増加が肝細胞癌のレンバチニブに対する耐性獲得に関与する)

Oncology Letters (in press)

Masamitsu Takahashi, Takuya Araki, Hideaki Yashima, Ayumu Nagamine,
Daisuke Nagano, Koujirou Yamamoto

論文の要旨及び判定理由

高橋理充氏から学位申請のために提出された論文は、肝細胞癌がレンバチニブに対して耐性を獲得する機序の解明および、抵抗性を解除する方法の構築を目的として、レンバチニブ耐性肝細胞癌由来細胞株のレンバチニブ感受性にダサチニブが与える影響を評価したものである。高橋氏はまず、レンバチニブ感受性肝細胞癌由来細胞株であるJHH-7にレンバチニブを長期間曝露することで耐性株を作成し、質量分析計を用いて細胞質タンパク質のプロテオーム解析を行った。抵抗性獲得に伴い、統計的に有意（ q 値 <0.05 ）かつ発現量が2倍以上に増加または2分の1以下に低下したタンパク質が267個確認された。これらのタンパク質をターゲットとしてパスウェイ解析を行った結果、レンバチニブ抵抗性に関与する候補タンパク質としてc-SRCが抽出された。c-SRC阻害作用の強いダサチニブを耐性株に添加し、レンバチニブの効果を確認したところ、耐性株のレンバチニブ感受性を部分的に回復させることが分かった。本研究は、候補タンパク質を絞り込むためにパスウェイ解析を使用している点が独創的であり、候補タンパク質であるc-SRCの阻害剤を用いて仮説の検証を行っている。これらの結果は肝細胞癌のレンバチニブ抵抗性を解除する方法の構築に大きく貢献するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和 5年 11月 14日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
循環器内科学分野担任 石井秀樹 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
肝胆膵外科学分野担任 調 憲 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
泌尿器科学分野担任 鈴木和浩 印

参考論文

なし