OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Semaphorin 7A promotes EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma cells
Author(s)	甲原, 雄平
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72503
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　甲原　雄平

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	飯ノ淵 淳
副　査	大阪大学教授	竹田 潔
副　査	大阪大学教授	下村 伊一郎

論文審査の結果の要旨

肺腺癌の患者の約半数は、EGFR阻害薬という分子標的治療薬が奏功するが、平均1－2.5年で治療抵抗が生じ、患者さんの予後を低下させる。治療抵抗性を克服し、予後を延ばすことが重要です。

まず、EGFR阻害薬に長期曝露すると、セマフォリン７Aを発現している細胞はEGFR阻害薬に治療抵抗性になりやすいということを示しました。その理由として、セマフォリン７Aがインテグリンβ1と結合し、EGFRシグナルのバイパスシグナルが活性化されるということを発見しました。患者さんの肺癌細胞においてもセマフォリン７Aの発現が強い人はEGFR阻害薬の効果が乏しく、治療効果を予測できました。更には、セマフォリン７Aの発現が高い肺癌細胞はEGFR阻害薬と既知の薬剤であるMEK阻害薬と併用すると、治療効果を上乗せが期待できることを示しました。

今後、実際の患者にセマフォリン７Aを治療標的とすることで、更なる予後延長効果につながることが期待されます。上記知見より学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	甲原　雄平
論文題名 Title	Semaphorin 7A promotes EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma cells (セマフォリン7AはEGFR変異肺腺癌において、EGFR-TKIの薬剤抵抗性を促進する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Although responses to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are initially positive, 30–40% of patients with EGFR-mutant tumors do not respond well to EGFR-TKIs, and most lung cancer patients harboring EGFR mutations experience relapse with resistance. Therefore, it is necessary to identify not only the mechanisms underlying EGFR-TKI resistance, but also novel therapeutic targets and/or predictive biomarkers for EGFR-mutant lung adenocarcinoma.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

We found that the GPI-anchored protein semaphorin 7A (SEMA7A) is highly induced by the EGFR pathway, via mTOR signaling, and that expression levels of SEMA7A in human lung adenocarcinoma specimens were correlated with mTOR activation. Investigations using cell culture and animal models demonstrated that loss or overexpression of SEMA7A made cells less or more resistant to EGFR-TKIs, respectively. The resistance was due to the inhibition of apoptosis by aberrant activation of ERK. The ERK signal was suppressed by knockdown of integrin β1 (ITGB1). Furthermore, in patients with EGFR mutant tumors, higher SEMA7A expression in clinical samples predicted poorer response to EGFR-TKI treatment. Collectively, these data show that the SEMA7A–ITGB1 axis plays pivotal roles in EGFR-TKI resistance mediated by ERK activation and apoptosis inhibition. Moreover, our results reveal the potential utility of SEMA7A not only as a predictive biomarker, but also as a novel therapeutic target in EGFR-mutant lung adenocarcinoma.

〔総　括(Conclusion)〕

The SEMA7A–ITGB1 axis plays pivotal roles in EGFR-TKI resistance mediated by ERK activation and apoptosis inhibition. Moreover, our results reveal the potential utility of SEMA7A not only as a predictive biomarker, but also as a novel therapeutic target in EGFR-mutant lung adenocarcinoma.