

## 論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	河野 謙人
学位論文名	Microtubule Inhibitors Induce Cross-Resistance of Osimertinib Through CaMKII Activation in EGFR-Mutated NSCLC	
学位論文審査委員	主査	田村研治
	副査	山本寛斉
	副査	石原孝也



## 論文審査の結果の要旨

EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の術後病期II-III期完全切除例においては、術後補助療法として微小管阻害薬を含む化学療法に続いて、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるオシメルチニブを投与することが標準治療とされている。しかし、微小管阻害薬治療後には薬剤耐性の出現が報告されており、最適な治療シーケンスはいまだ確立されていない。本研究では、微小管阻害薬の前治療がオシメルチニブに対する交差耐性を誘導するかを検討した。ヒト肺腺癌細胞株PC-9をビノレルピンまたはパクリタキセルに長期曝露し、樹立した耐性株において薬剤感受性およびシグナル伝達の変化を解析した。その結果、耐性株ではオシメルチニブに対する感受性の低下を認め、non-canonical Wnt経路の活性化が示唆された。さらに、この経路はCaMKII (Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase II) を介してEGFRシグナルとクロストークしている可能性が示された。これらの結果から、CaMKIIはオシメルチニブ耐性において重要な役割を果たすと考えられる。本研究は、EGFR変異陽性非小細胞肺癌における治療シーケンスにおいて、オシメルチニブ投与タイミングの最適化の重要性を示唆するものである。

## 最終試験又は学力の確認の結果の要旨

EGFR 陽性早期非小細胞肺癌に対する臨床試験の結果より、微小管阻害薬の前治療がEGFR 選択的阻害薬、オシメルチニブの耐性を誘導するという仮説をたてた。微小管阻害薬耐性株を樹立し研究を行った結果、CaMKIIを介したnon-canonical Wnt経路の活性化が耐性に関与していることを同定した。使用細胞株や、薬剤に限定された現象であるが、新規性がある。研究に関連する知識も十分であり、博士(医学)の学位授与に値すると判断した。

(主査：田村研治)

申請者は、EGFR変異陽性ヒト肺腺癌細胞株に微小管阻害薬を長期曝露して耐性株を樹立し、同株がEGFR-TKIであるオシメルチニブに対する交差耐性を示すこと、またその機構としてnon-canonical Wnt経路の活性化が関与していることを明らかにした。明瞭な発表と質疑応答での関連知識も豊富であり、医学博士に値すると判断した。

(副査：山本寛斉)

樹立した薬剤耐性株のRNA-seqと関連解析から特定したシグナル経路と関連分子を対象に阻害剤による機能解析を行い、CaMKIIの関与を示唆した本研究は、オシメルチニブ耐性機構の理解に資する研究として評価できる。公聴会においても、質問の意図を的確にくみ取り、適切なスライドを提示しながら論理的に説明できており、学位授与に値すると判断した。

(副査：石原孝也)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。