

氏 名 谷野 良輔
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第501号
学位授与年月日 平成30年9月26日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 椎名 浩昭
副査 教授 鈴宮 淳司

論文審査の結果の要旨

肺がんは死亡数の最も多い疾患である。組織型により非小細胞がん和小細胞がんに分けられ、非小細胞がんに分類される上皮細胞由来の腺がんの発生頻度が50%と最も多い。肺がん薬物療法の3本の柱は、1) 分子標的薬である上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬、2) 細胞傷害性抗腫瘍薬、3) バイオ医薬品である免疫チェックポイント阻害剤である。分子構造が類似した葉酸の代謝を阻害することで非小細胞肺がんおよび悪性中皮腫に対して抗腫瘍効果が認められているペメトレキセド (pemetrexed, PEM) は1次治療としてプラチナ製剤との併用療法を行った後の維持療法が可能な薬剤の一つとして汎用されている。しかし、1) PEM 感受性の患者を選択するバイオマーカーがまだ存在しないこと、2) 治療中に PEM 耐性が生じ投薬を中止しなければならない患者が存在することから、今回申請者は、*k-RAS* あるいは *EGFR* をドライバー遺伝子変異としてもつ非小細胞肺がん細胞株 A549 と PC-9 の PEM 耐性株 A549/PEM および PC-9/PEM をまず樹立し、さらに細胞分子生物学的解析を行った。

- 1) A549 細胞株は PEM 処理により、DNA 合成期において細胞周期が停止しており老化状態であった。葉酸関連遺伝子群の発現を PEM 耐性株 A549/PEM と比較解析したところ、葉酸トランスポーターの一つである *SLC19A1* 遺伝子の発現が PEM 耐性株において低下していた。さらに、siRNA 法による親細胞株の *SLC19A1* 遺伝子発現低下の実験などの結果から葉酸トランスポーター *SLC19A1* の発現低下が薬剤耐性の機序の一つであることを明らかとした。
- 2) PC-9 細胞株は PEM 処理により、AKT 活性が抑制され、アポトーシスが誘導された。葉酸関連遺伝子群の発現を PEM 耐性株 PC-9/PEM と比較解析したところ、チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase, TS) 遺伝子の発現が PEM 耐性株において増加していた。親細胞株の TS 遺伝子を siRNA 法によって発現低下させたところ、PEM 感受性が回復した。PEM 耐性株では AKT 活性が高いままであり、EGFRキナーゼ阻害剤エルロチニブの耐性も獲得していた。

以上の結果は、1) *SLC19A1* 遺伝子を標的としたエピジェネクス制御薬の PEM 耐性への応用、2) TS 発現と高 AKT 活性のコンビネーションは PEM 耐性より特異的なバイオマーカーになり得ることを示した基礎的および臨床的に極めて重要な研究で、学位授与に値すると判断した。