

氏名	河野 謙人		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	甲第681号		
学位授与年月日	令和8年3月19日		
審査委員	主査 教授	田村	研治
	副査 教授	山本	寛斉
	副査 准教授	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。