

氏 名 HAQUE ESHAT FAHMIDA  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第695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 和田 孝一郎  
副査 教授 松本 健一

## 論文審査の結果の要旨

上皮細胞成長因子受容体(EGFR)変異をもつ非小細胞肺がん (NSCLC) ではオシメルチニブ(OSI)、ゲフィチニブ(GEF)等のチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)が有効だが、治療中に高頻度で獲得耐性が出現する。治療中のがん細胞において、新規 (de novo) 変異蓄積は耐性獲得のひとつの要因である。EGFR-TKIにペメトレキセド (PEM) を同時併用すると臨床効果を延長する試験結果が複数報告されているが、一方でPEMを投与する事でチミジン枯渇とウラシル増加によるDNA複製ストレスをがん細胞に生じると考えられる。しかし、これまでPEM併用時のde novo変異蓄積への影響は不明であった。本研究は、EGFR-TKI単剤と比較してEGFR-TKI+PEM併用がDNA複製・修復応答を変え、耐性獲得までの期間に生じるde novo変異の蓄積速度を調節するという仮説を検証した。EGFR変異肺腺がん細胞株で短期感受性と薬剤相互作用を評価し、長期モデルには唯一EGFR-TKIとPEMの両方に短期感受性を示したPC-9を用いた。PC-9をOSI単剤、GEF単剤、OSI+PEM、GEF+PEM、OSI+GEFのいずれかで連続曝露し、増殖力が回復するたびに濃度を段階的に上げて耐性獲得までの期間を比較した。結果、耐性出現までの時間はOSI単剤11週、GEF単剤16週に対し、OSI+PEMは約62週、GEF+PEMは約44週と大きく延長した。一方でOSI+GEFは各単剤と比べて延長効果が得られなかった(約11週)。各細胞における蓄積した変異の代理指標として腫瘍遺伝子変異量(TMB)とマイクロサテライト不安定性(MSI)を解析した。治療後では全ての例でTMBやMSIが増加したが、併用群は単位時間当たりのTMB/週、MSI/週が単剤群より低く、PEM併用が変異蓄積速度を抑えることが示された。次に機序を確認する実験を行い、PEM併用では複製ストレス指標であるp-CHK1を増加させる一方、POLE2、POLQ、MLH1、BRCA1/2、RAD51、FEN1など複製・修復関連遺伝子群の発現がEGFR-TKI単剤より上昇し、ゲノム維持応答が強化される可能性が示唆された。したがって、本研究ではPEM誘導複製ストレスが変異原性を高めるという懸念に反し、耐性獲得までの時間を延長しつつde novo変異の蓄積速度を低下させ得る事を示した。