

氏名 吉田 亮介
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博甲第 4621 号
学位授与の日付 平成24年9月27日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Mechanism of resistance to trastuzumab and molecular sensitization via ADCC activation by exogenous expression of HER2-extracellular domain in human cancer cells
(ヒト癌細胞におけるトラスツマブ耐性機構の解析と HER2細胞外ドメイン発現によるADCC活性増強を介した感受性誘導)

論文審査委員 教授 鶴殿 平一郎 教授 土井原 博義 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

HER2 蛋白はシグナル伝達を介して細胞増殖等を誘導し、腫瘍の発育に重要な役割を果たす。トラスツマブ (Tzb) は HER2 細胞外領域 (HER2-ECD) に結合しシグナル抑制と ADCC により抗腫瘍効果を示すが HER2 陽性率は 20-30%程度で抵抗性獲得も問題となる。我々は、ヒト癌細胞の Tzb 耐性獲得機構の解析と HER2-ECD 発現による感受性誘導を試みた。HER2 陽性乳癌細胞を *in vitro* で繰り返し長期間 Tzb に曝露すると Tzb 耐性となり、細胞表面の HER2 蛋白の減少と ADCC 活性の低下を認めた。この結果から、Tzb に抵抗性を獲得した細胞に HER2-ECD を導入すれば再感受性を得る可能性が示唆された。HER2 陰性の乳癌細胞に HER2-ECD を発現させた stable clone や、アデノウイルスベクターにより HER2-ECD を発現させた Tzb 抵抗細胞、あるいは HER2 陰性の細胞を用いて検討すると、HER2-ECD を発現した細胞群では悪性度は増強しない一方、Tzb の ADCC 効果は顕著に増強した。

論文審査結果の要旨

本研究はトラスツマブ (Tzb) 投与によるヒト乳癌または胃癌細胞の耐性獲得のメカニズムを解析し、さらにそれを回避するための手段の一つを発見したものである。Tzb 耐性癌細胞では HER2 蛋白の明らかな発現低下を認め、それに付随して Akt, mTOR のリン酸化が低下する。一方で IGF1-R の著しい発現増加を伴うことから、これが腫瘍源性・増殖を担保していることが考えられた。また、HER2 蛋白発現低下は ADCC 活性の低下をもたらし、これが免疫回避機構のひとつになることが示唆された。さらに、HER2 細胞外領域 (HER2-ECD) のみを Tzb 耐性癌細胞にアデノウイルスベクターで発現させた場合、増殖は亢進するどころかむしろ低下し、かつ細胞表面の HER2 が増加して ADCC 活性が回復・亢進することを発見した。即ち、HER2-ECD による遺伝子治療は Tzb 耐性癌に対して有効な治療になる可能性を示した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。