

|         |                                                                                                                                                    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏名      | 大越 祐介                                                                                                                                              |
| 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 6128 号                                                                                                                                        |
| 学位授与の日付 | 令和 2 年 3 月 25 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<br>(学位規則第 4 条第 1 項該当)                                                                                                           |
| 学位論文題目  | Anti-tumor effect of neratinib against lung cancer cells harboring<br>HER2 oncogene alterations<br>(HER2 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対する neratinib の抗腫瘍<br>効果) |
| 論文審査委員  | 教授 平沢 晃      教授 前田嘉信      教授 木浦勝行                                                                                                                  |

#### 学位論文内容の要旨

*HER2* は、ERBB 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーである。多くの研究が、非小細胞肺癌を含む様々な癌における *HER2* の増幅および過剰発現を報告しているが、*HER2* を標的とした治療の報告はまだ少ない。

本研究では、pan-HER チロシンキナーゼ阻害剤であるネラチニブの、*HER2* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果を検討した。

野生型または変異型の *HER2* を過剰発現させた正常な気管支上皮細胞 (BEAS-2B) のネラチニブに対する感受性を調べた。さらに、*in vitro* および *in vivo* の実験で *HER2* 変化を有する非小細胞肺癌細胞株におけるネラチニブの抗腫瘍活性を調べ、それらの遺伝的変化とネラチニブに対する感受性との関連を調べた。

野生型または変異型の *HER2* を異所的に過剰発現する BEAS-2B 細胞は、ウェスタンブロット法による *HER2* の自己リン酸化を示した。これらの BEAS-2B 細胞はネラチニブに感受性を示した。またネラチニブは *HER2* 変異または増幅を持つ非小細胞肺癌細胞株に対して抗増殖効果を発揮した。ネラチニブは、*HER2* 変化を有する肺癌細胞のマウス移植モデルにおいて強い腫瘍成長阻害活性を発揮した。

本研究は、*HER2* 変化を有する非小細胞肺癌の治療にネラチニブが有望な治療選択肢になることを強く示唆した。

#### 論文審査結果の要旨

*HER2* は ERBB 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーである。既存の多くの研究では非小細胞肺癌を含む様々な癌における *HER2* の増幅および過剰発現を報告しているが、*HER2* を標的とした治療の報告はまだ少ない。

申請者等は本研究で pan-HER チロシンキナーゼ阻害剤であるネラチニブの *HER2* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果を検討した。

野生型または変異型の *HER2* を過剰発現させた正常な気管支上皮細胞 (BEAS-2B) のネラチニブに対する感受性を調べた。さらに、*in vitro* および *in vivo* の実験で *HER2* 変化を有する非小細胞肺癌細胞株におけるネラチニブの抗腫瘍活性を調べ、それらの遺伝的変化とネラチニブに対する感受性との関連を調べた。

野生型または変異型の *HER2* を異所的に過剰発現する BEAS-2B 細胞は、ウェスタンブロット法による *HER2* の自己リン酸化を示した。これらの BEAS-2B 細胞はネラチニブに感受性を示した。またネラチニブは *HER2* 変異または増幅を持つ非小細胞肺癌細胞株に対して抗増殖効果を発揮した。ネラチニブは、*HER2* 変化を有する肺癌細胞のマウス移植モデルにおいて強い腫瘍成長阻害活性を発揮した。

本研究は *HER2* 変化を有する非小細胞肺癌の治療にネラチニブが有望な治療選択肢になることを強く示唆した。

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。