

氏名	諏澤憲
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5292号
学位授与の日付	平成28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 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Antitumor effect of afatinib, as a human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapy, in lung cancers harboring <i>HER2</i> oncogene alterations (<i>HER2</i> 肺癌における <i>HER2</i> を標的としたアフアチニブの抗腫瘍効果)
--------	--

論文審査委員	教授 千堂 年昭 教授 加藤 宣之 准教授 吉村 禎造
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

肺癌における遺伝子異常の一つとして *HER2* 遺伝子の増幅や変異が報告されている。今回我々は、*HER2* 肺癌に対する EGFR・*HER2* チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI)であるアフアチニブの抗腫瘍効果を検討した。野生型あるいは6つの変異型 *HER2* を過剰発現させたヒト正常気管支上皮細胞株および *HER2* 肺癌細胞株を用いた検討で、アフアチニブ投与により *HER2* および EGFR のリン酸化阻害、下流シグナル AKT の抑制、さらに G1 アレストおよびアポトーシスを介する抗腫瘍効果が示された。それに対し EGFR-TKI であるゲフィチニブではこれらのシグナルは抑制されず、感受性を示さなかった。また *HER2*・EGFR 経路に依存しない肺癌細胞株では、アフアチニブに感受性を示さなかった。以上の結果より、*HER2* 遺伝子増幅および *HER2* 遺伝子変異を呈する肺癌の治療として、*HER2* を標的としたアフアチニブの有用性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、*HER2* 変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) に対するアフアチニブの抗腫瘍効果を検討したものである。

アフアチニブは不可逆性 EGFR・*HER2* チロシンキナーゼ阻害剤であり、近年 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する治療薬として承認されているが、これまで *HER2* 肺癌に対する *HER2* を標的とした治療の有用性は明らかにされていなかった。本研究において、野生型あるいは6つの変異型 *HER2* を過剰発現させたヒト正常気管支上皮細胞株と *HER2* 肺癌細胞株を用いた検討で、アフアチニブ投与により *HER2* および EGFR のリン酸化阻害、下流シグナル AKT の抑制、さらにアポトーシスを介する抗腫瘍効果を示すことが明らかにされている。以上の結果、*HER2* 遺伝子増幅および *HER2* 遺伝子変異を呈する肺癌の治療として、*HER2* を標的としたアフアチニブの有用性が示唆された。

本研究で得られた新知見は EGFR の発現や変異に関わらず、*HER2* 陽性もしくは *HER2* 変異陽性に対する治療戦略に繋がるものとして価値ある業績である。

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。