

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---


氏 名 大 島 由 記 子


論 文 題 目


Lapatinib sensitivities of two novel trastuzumab-resistant
HER2 gene-amplified gastric cancer cell lines


(2 種 類 の 新 し い Trastuzumab 抵 抗 性 を 持
っ た HER2 遺 伝 子 増 幅 胃 癌 細 胞 株 に 対
す る Lapatinib の 感 受 性)

論文審査担当者

名古屋大学教授
主 査 員 高 橋 雅 策 

名古屋大学教授
委 員 柳 野 正 人 

名古屋大学教授
委 員 後 藤 秀 実 

指導教授 小 寺 泰 弘 

論文審査の結果の要旨

HER2 陽性胃癌の患者に対する HER2 受容体抗体である Trastuzumab の効果は実証されているが、今後 Tmab に対する治療の抵抗性の獲得は HER2 陽性胃癌の患者にとって解決すべき問題となると考えられる。しかし現在 Tmab 耐性 HER2 陽性乳癌細胞株は存在するが、HER2 遺伝子増幅かつ Tmab 耐性をもった胃癌細胞株はまだ報告されていない。

本研究では 2 種類の Tmab 耐性 HER2 遺伝子増幅胃癌細胞株を新しく樹立し、またそれらの細胞株に対する EGFR,HER2 両方のチロシンキナーゼインヒビターである Lapatinib の抗腫瘍効果を評価し、今後 Tmab 耐性を獲得した HER2 陽性胃癌に対する Lapatinib の有用性の可能性につき示した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 日本人の胃癌肝転移巣より樹立された HER2 遺伝子増幅胃癌細胞株を用いて *in vivo* selection 法にて 2 種類の新しい Tmab 耐性をもった胃癌細胞株を分離培養した。今回の細胞は *in vivo* selection 法にて樹立された Tmab 耐性胃癌細胞株の初めてのものである。
2. HER2 遺伝子増幅胃癌細胞株の Tmab 耐性の獲得のメカニズムとしては HER2 陽性乳癌細胞の研究を元にするると HER2 発現の減少、p95HER2 陽性、MUC4 過剰発現などが考えられるが、今研究では胃癌細胞における Tmab 耐性獲得のメカニズムを確定することはできず、さらなる研究が必要であると考ええる。
3. 本研究では Lapatinib の HER2 遺伝子増幅胃癌細胞に対する抗腫瘍効果だけではなく Tmab 耐性株に対する抗腫瘍効果も確認した。これらの細胞に対する Lapatinib の抗腫瘍効果は PI3K/Akt および MAPK 経路を同程度に抑制することによる。Tmab 耐性をもった HER2 遺伝子増幅胃癌細胞に対する Lapatinib の抗腫瘍効果が確認されたことで、Lapatinib が Tmab 耐性をもった転移性 HER2 陽性胃癌に対する新しい分子標的治療法となり得ることが示唆された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。