

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1695 号

Chemotherapy-Regulated microRNA-125- HER2 Pathway as a Novel Therapeutic Target for Trastuzumab-Mediated Cellular Cytotoxicity in Small Cell Lung Cancer

(小細胞肺癌に対する化学療法により引き起こされる、マイクロ RNA125 を介した HER2 の過剰発現は、トラスツズマブの新たな治療標的となりうる)

柳下 薫寛 (やぎした しげひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

小細胞肺癌は肺癌全体の 15% を占め、ドライバー遺伝子がいまだ発見されていない予後不良な疾患である。HER2 は乳がんや胃がんで有効な治療標的であり、それぞれ全体の約 2~30% で HER2 の過剰発現が見られる。一方小細胞肺癌では 30% 前後で HER2 の発現が認められ、予後不良因子であるとされているものの、未だその意義は不明である。また、乳がんや胃がんにおいて抗 HER2 抗体である Trastuzumab は殺細胞生抗がん剤との併用で大きな治療効果をもたらしているものの、その併用効果の機序は明らかにされていない。本検討では HER2 陽性小細胞肺癌に対する Trastuzumab の抗腫瘍効果と、殺細胞生抗がん剤の併用による治療効果を検討し、その機序を明らかにする事を目的とした。

今回我々は HER2 陽性小細胞肺癌に対する Trastuzumab と殺細胞性抗がん剤の併用効果を、小細胞肺癌細胞株を用いて検討し、その機序として microRNA-125 (miR-125) が関与していることを見出した。抗がん剤暴露に伴う miR-125 の低下は、HER2 のメッセンジャー RNA の上昇を介し、HER2 の蛋白発現増強、さらには Trastuzumab による抗体依存性細胞障害 (ADCC) の増強をもたらした。これらの miR-125 を介した Trastuzumab と殺細胞性抗がん剤の併用効果は、肺癌同種移植マウスモデルを用いた検討でも確認された。

HER2 陽性小細胞肺癌における Trastuzumab と殺細胞性抗がん剤の併用は、miR-125 を介した HER2 の発現増強により ADCC 活性が高まることで併用効果をもたらすことが示された。本研究の結果から、HER2 陽性小細胞肺癌に対する新たな治療戦略の可能性が示された。