

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、小細胞肺癌の中でも 20~30%で存在するとされる HER2 発現細胞に対し、シスプラチンなどの殺細胞生抗がん剤を暴露することで、microRNA-125 を介した HER2 の発現が上昇することを初めて示した。さらに、薬剤暴露により上昇した HER2 に対し、ヒトモノクローナル HER2 抗体薬である Trastuzumab を加えると、抗体依存細胞障害を介した抗腫瘍効果が増強することを *in vitro*, *in vivo* の系で示した。

現在、小細胞肺癌は標準治療が 30 年以上変化しておらず、遠隔転移を伴う症例では生存期間中央値は 1 年前後と依然非常に予後不良な疾患である。また、非小細胞肺癌のような有効な分子標的治療薬の開発も進んでおらず、このなかで既存の薬剤である Trastuzumab を用いた治療戦略を提示したことは臨床的に意義の高い論文である。また、本論文で示されている、薬剤暴露によるがん細胞の膜タンパク発現の変化という現象は非常に興味深い現象であり、エピジェネティックな制御による抗がん剤耐性や悪性化の一端を示している可能性があると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。