

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2517 号

Cardiomyocyte model using patient-derived iPSCs revealed involvement of the kallikrein-PAR2-proinflammatory pathway in trastuzumab-induced severe cardiotoxicity

患者由来 iPS 細胞を用いた心筋細胞モデルによって明らかとなったトラスツズマブ誘発性重篤心毒性における Kallikrein-PAR2 炎症誘発経路の関与

佐々木 律子 (ささき りつこ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

分子標的薬である Trastuzumab は、ErbB2 陽性乳癌患者に対して高い有効性を示すが、心毒性が治療継続の障壁となる。心機能が低下する機序の多くは未解明で、治療戦略が確立していない。この临床上の問題点に着眼した本論文は、心毒性が生じるメカニズムと心毒性発症群の生物学的特徴を検証するために、Trastuzumab が投与された乳癌患者の中から選択した重篤な心毒性発症群と未発症群 (コントロール) より、患者 iPS 細胞由来心筋細胞を樹立し、細胞機能解析および網羅的発現遺伝子解析を行った初めての報告である。両群の比較より得られた本研究の知見として、患者 iPS 細胞由来心筋細胞を用いて、Trastuzumab 心毒性の表現型である収縮能低下が再現でき、特に心毒性群では顕著な低下がみられたこと、細胞機能評価では脆弱な背景をもつ薬剤高感受性の個体群であることが示された。加えて、発現変動解析結果に基づく仮説検証実験の結果、重篤な Trastuzumab 心毒性発症には Kallikrein5-PAR2-MAPK 経路を介した炎症シグナルの亢進も関与することを初めて明らかにした。この結果は、抗炎症経路が新たな治療選択肢として挙げられ、早期診断のバイオマーカー開発の観点からも癌治療継続への一手となりうることを期待され、臨床的に意義のある論文である。さらに、妥当性のある対象症例選択を行うことで、疾患特異的 iPS 細胞臓器モデルを用いたアプローチが副作用の病態解明および新たな治療戦略の提示への一助にもなりうることを示された。

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。