

審査の結果の要旨

氏名 山内 稚佐子

本研究は HER2 陽性乳癌の主たる治療薬である分子標的治療薬トラスツズマブに対する治療効果予測因子の抽出、および耐性機序の解明と耐性解除の方法を得ることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. トラスツズマブを投与された HER2 陽性再発乳癌の 22 例の臨床検体（手術標本）を用い、治療効果と種々のタンパク質の発現について免疫組織化学検査を用いて検討した。その結果、既に報告されているトラスツズマブの直接的細胞増殖抑制に関わるシグナル伝達に関するタンパク質の発現には差を認めなかったが、腫瘍細胞に pan-cadherin を発現している群および腫瘍組織内に多数の foxp3 浸潤を認める群では有意にトラスツズマブは無効である例が多く、pan-cadherin を発現している群では全生存率の低下を認めた。以上より、トラスツズマブ投与前に腫瘍材料を用いて pan-cadherin および foxp3 を評価することにより治療効果が予測できる可能性が示唆された。

2. カドヘリンは NK 細胞の抑制性レセプター KLRG1 のリガンドであることより、pan-cadherin の発現とトラスツズマブの抗体依存性細胞傷害作用との関連について検討した。特に乳癌に発現が確認されている E-cadherin および N-cadherin について、ヒト乳癌細胞株を用いて関与を検討した結果、E-cadherin あるいは N-cadherin を発現している腫瘍細胞では、両カドヘリンが発現していない腫瘍細胞株では未処理のヒト末梢血単核球を共培養した状態でトラスツズマブを投与した場合末梢血単核球数依存的にトラスツズマブの濃度に依らず、腫瘍細胞生存率の低下を認めるのに対し、腫瘍細胞生存率の低下を認めないことを示した。

3. カドヘリン発現を伴う腫瘍細胞のカドヘリン発現を siRNA により減弱させた状態で未処理の末梢血単核球と共培養した場合、トラスツズマブを投与によりトラスツズマブの濃度に依らず、腫瘍細胞生存率の低下を認めるようになることを示した。

4. 末梢血単核球から KLRG1 発現細胞を除去することにより、腫瘍細胞のカドヘリン発現状況に関わらず、末梢血単核球数依存的にトラスツズマブ投与によりトラスツズマブの濃度に依らず、腫瘍細胞生存率の低下を認めることを示した。

5. 4 h -Cr 放出試験にて、上記 2 - 4 について腫瘍細胞生存率と抗体依存性細胞傷害は対応していることを示した。

以上、本論文は HER2 陽性乳癌に対するトラスツズマブ投与による効果予測因子を同定

した。また、トラスツズマブの耐性機序の一部を示し、その耐性解除の方法を見出した。本研究はトラスツズマブ投与が無効であるとされる **HER2** 陽性乳癌の 3 分の 2 症例に対し効果的な治療を行うため重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。