

論文内容の要旨

氏名	谷 崎 潤 子		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	医 第 1 0 9 6 号		
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 22 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	Roles of BIM induction and survivin down-regulation in lapatinib-induced apoptosis in breast cells with HER2 amplification (HER2 陽性乳癌のける BMI とサバイビンのアポトーシスへの関与の検討)		
論文審査委員 (主査)	教授	中 川 和 彦	
	(副主査)	教授 竹 村 司	
	(副主査)	教授 義 江 修	

【目的】
HER2 キナーゼ阻害剤であるラパチニブは HER2 遺伝子増幅を有する乳癌において抗腫瘍効果を発揮することが知られ、広く臨床応用されている。しかしその抗腫瘍効果のメカニズムは十分に検討されていない。また、HER2 陽性乳癌患者の約 30% で見られるとされる PIK3CA 遺伝子変異の有無とラパチニブの効果に関しても解明されていない。今回我々は HER2 陽性乳癌におけるラパチニブの抗腫瘍効果とそのメカニズムを PIK3CA 遺伝子変異の有無に注目して検討した。

【方法】
ラパチニブがアポトーシス関連蛋白に与える影響をウエスタンブロット法で、アポトーシスをアネキシン染色法とカスパーゼ活性化法で検討した。さらに RNAi 干渉を用いて蛋白発現を抑制することで BIM・サバイビンの発現変化がラパチニブで惹起されるアポトーシスに対して与える影響を検討した。

【結果】
ラパチニブは HER2 遺伝子増幅を有する乳癌細胞ではアポトーシスを誘導し、これには MAPK 経路で調整されている抗アポトーシス蛋白の BIM の発現上昇が関与している。この作用は PIK3CA 遺伝子変異の有無にかかわらず HER2 遺伝子増幅乳癌であればいずれの細胞株でも確認できた。一方で向アポトーシス蛋白であるサバイビンの動きは PIK3CA 遺伝子変異の有無によって違い、PIK3CA 遺伝子変異のない HER2 陽性株ではラパチニブ処理時にサバイビンが低下するが PIK3CA 遺伝子変異を有する細胞ではこの変化は見られなかった。しかし、後者にラパチニブとサバイビンノックダウン処理をともにおこなったところ著明なアポトーシスが誘導された。またサバイビン蛋白は BIM と対照的に PI3K 経路で調整されていることも見出した。そこで PIK3CA 遺伝子変異を有する HER2 陽性細胞に対して PI3K 阻害剤とラパチニブを併用したところ、著明なアポトーシスを誘導することに成功した。

【考察】
今回の研究から HER2 陽性乳癌におけるアポトーシスには MAPK-BIM 経路と PI3K-サバイビン経路がともに独立して関与していることが示唆された。PIK3CA 遺伝子変異は PI3K 経路を活性化する遺伝子変異である。PIK3CA 変異を有する HER2 陽性乳癌におけるラパチニブのアポトーシス誘導効果は主に前者の経路から来ており、これらの細胞においてさらなるアポトーシスを誘導するには活性化している PI3K 経路を阻害する薬剤をラパチニブに追加する必要があるという知見を得た。PI3K 阻害剤は現在開発が進んでおり、臨床導入されつつある新規薬剤である。我々の実験は今後の HER2 陽性乳癌患者に対する HER2 阻害剤や PI3K 阻害剤の開発戦略の rationale となるであろう。

【結論】
今回の結果から HER2 陽性乳癌において効果的なアポトーシスを誘導するには MAPK-BIM 経路と PI3K-サバイビン経路をともに阻害することが重要であることが示唆される。

論文審査結果の要旨

【目的】HER2キナーゼ阻害剤であるラパチニブはHER2遺伝子増幅を有する乳癌において抗腫瘍効果を発揮することが知られ、広く臨床応用されている。しかしその抗腫瘍効果のメカニズムは十分に検討されていない。また、HER2陽性乳癌患者の約30%で見られるとされるPIK3CA遺伝子変異の有無とラパチニブの効果についても解明されていない。今回我々はHER2陽性乳癌におけるラパチニブの抗腫瘍効果とそのメカニズムをPIK3CA遺伝子変異の有無に注目して検討した。

【方法】ラパチニブがアポトーシス関連蛋白に与える影響をウェスタンブロット法で、アポトーシスをアネキシン染色法とカスパーゼ活性法で検討した。さらにRNAi干渉を用いて蛋白発現を抑制することでBIM・サバイビンの発現変化がラパチニブで惹起されるアポトーシスに対して与える影響を検討した。

【結果】ラパチニブはHER2遺伝子増幅を有する乳癌細胞ではアポトーシスを誘導し、これにはMAPK経路で調整されている抗アポトーシス蛋白のBIMの発現低下が関与している。この作用はPIK3CA遺伝子変異の有無にかかわらずHER2遺伝子増幅乳癌であればいずれの細胞株でも確認できた。一方で向アポトーシス蛋白であるサバイビンの動きはPIK3CA遺伝子変異の有無によって違い、PIK3CA遺伝子変異のないHER2陽性株ではラパチニブ処理時にサバイビンが低下するがPIK3CA遺伝子変異を有する細胞ではこの変化は見られなかった。しかし、後者にラパチニブとサバイビンノックダウン処理をともにおこなったところ著明なアポトーシスが誘導された。またサバイビン蛋白はBIMと対照的にPI3K経路で調整されていることも見出した。そこでPIK3CA遺伝子変異を有するHER2陽性細胞に対してPI3K阻害剤とラパチニブを併用したところ、著明なアポト

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2011年9月29日 公 表	出版物名 Oncogene
	公 表 内 容	Vol. 30 No. 39 p.4097-106
	全 文	2011年9月 日 発 行

シスを誘導することに成功した。

【考察】今回の研究からHER2陽性乳癌におけるアポトーシスにはMAPK-BIM経路とPI3K-サバイビン経路がともに独立して関与していることが示唆された。PIK3CA遺伝子変異はPI3K経路を活性化する遺伝子変異である。PIK3CA変異を有するHER2陽性乳癌におけるラパチニブのアポトーシス誘導効果は主に前者の経路から来ており、これらの細胞においてさらなるアポトーシスを誘導するには活性化しているPI3K経路を阻害する薬剤をラパチニブに追加する必要があるという知見を得た。PI3K阻害剤は現在開発が進んでおり、臨床導入されつつある新規薬剤である。我々の実験は今後のHER2陽性乳癌患者に対するHER2阻害剤やPI3K阻害剤の開発戦略のrationaleとなるであろう。

【結論】今回の結果からHER2陽性乳癌において効果的なアポトーシスを誘導するにはMAPK-BIM経路とPI3K-サバイビン経路をともに阻害することが重要であることが示唆される。本知見はラパチニブによるアポトーシスのメカニズムの解明とともに実臨床における併用治療の理論的根拠を示唆するものである。よって本研究は学位論文として価値のあるものと考えられる。

氏名	林 秀敏
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1097号
学位授与の日付	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Postprogression survival for first-line chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer (進行非小細胞がんの初回化学療法に対する第三相臨床試験における試験治療増悪後の生存期間の分析)
論文審査委員 (主査)	教授 中川和彦
(副主査)	教授 伊木雅之
(副主査)	教授 西村恭昌