The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Trastuzumab emtansine suppresses the growth of HER2-positive small-cell lung cancer in preclinical models
Author(s)	森村, 治
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67079
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

最終試験の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）森村　治

		（職）	氏　　名
最終試験担当者	主　査	大阪大学教授	熊ノ郷　淳
	副　査	大阪大学教授	奥村　明之進
	副　査	大阪大学教授	豊福　利彦

最終試験の結果の要旨

平成29年7月12日，最終試験を口頭で行った結果，合格と判定した。

日付は、研究発表会の日を記入してください。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	森村　治
論文題名 Title	Trastuzumab emtansine suppresses the growth of HER2-positive small-cell lung cancer in preclinical models （トラスツズマブ　エムタンシンは前臨床モデルでHER2陽性小細胞肺癌の増殖を抑制する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

小細胞肺癌（SCLC）は、初回抗癌剤治療には高い感受性があるものの、多くは抗癌剤に耐性化して早期に再発し、その後の治療に対しては有効な治療手段がなく致命的な経過をたどる。したがって、抗癌剤耐性を克服する治療手法の確立が望まれている。

我々はHER2陽性SCLC細胞で抗癌剤耐性獲得に伴ってHER2発現が増強し、トラスツズマブによって抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導して抗腫瘍効果を示すことを報告してきた（Sci Rep. 2013;3:2669, Lung Cancer. 2015;87:321-5）。しかしイリノテカン耐性のHER2陽性SCLCにおいては、トラスツズマブによるADCC誘導の効果がみられなかった。

トラスツズマブ　エムタンシン（T-DM1）はトラスツズマブと殺細胞薬メイタンシンの誘導体であるDM1を結合させた抗体結合型抗癌剤であり、HER2陽性、トラスツズマブ既治療の乳癌に対して2014年に日本で承認された。今回、我々はADCC誘導が不十分なためトラスツズマブ抵抗性を示すHER2陽性イリノテカン耐性SCLC細胞株SBC-3/SN-38に対するT-DM1の抗腫瘍効果を検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

HER2陽性および陰性のSCLC細胞株にin vitroでT-DM1およびトラスツズマブを添加してフローサイトメトリーで細胞表面の抗体を検出する実験により、T-DM1はHER2陽性SCLC細胞に対して、トラスツズマブと同様にHER2依存性に細胞表面に結合することが確認された。また、HER2陽性および陰性のSCLC細胞株にin vitroでT-DM1を添加して培養した結果、T-DM1はHER2依存性に増殖抑制効果をもつことが確認できた。

HER2陽性および陰性SCLCのマウス皮下移植腫瘍モデルにおいて、T-DM1、トラスツズマブおよびコントロール治療の3群の経過を比較した。イリノテカン耐性のSBC-3/SN-38移植マウスでは、コントロールおよびトラスツズマブ治療群と比較してT-DM1治療群では有意に腫瘍増殖が抑制された。治療後の腫瘍組織の病理学的解析でT-DM1治療群にはアポトーシスの誘導を認めた。トラスツズマブ治療の有効性が確認されているSBC-3/ETP移植マウスにおいてもT-DM1治療群には腫瘍増殖抑制効果がみられた。HER2陰性SCLCを移植したマウスにおいてはT-DM1治療による腫瘍増殖抑制効果はみられなかった。また、in vivo イメージングによる解析の結果、HER2陽性SCLCモデルに対して経静脈的に投与されたT-DM1が、HER2選択的に腫瘍に集積して数日間滞留していることが確認された。薬剤が効率的に腫瘍細胞内に到達することで、ADCC誘導が不十分なSCLCに対しても効果が期待できると考えられた。

〔総　括(Conclusion)〕

HER2は再発した抗癌剤耐性SCLCに対する分子標的治療のターゲットとなりうる。T-DM1は、HER2発現が増強した薬剤耐性SCLCのうちトラスツズマブ抵抗性を示す場合に対する、新たな治療選択肢として有望な薬剤である。