

氏名	下山京子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5216 号
学位授与の日付	平成27年 9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Viral transduction of the HER2-extracellular domain expands trastuzumab-based photoimmunotherapy for HER2-negative breast cancer cells (HER2陰性乳癌細胞に対する遺伝子導入技術を用いたHER2標的療法適応拡大の試み)
--------	--

論文審査委員	教授 那須保友 教授 大橋俊孝 准教授 土井原博義
--------	---------------------------

### 学位論文内容の要旨

Trastuzumab (Tra) は HER2 陽性乳癌の予後を改善したが、限られた適応や単独での不十分な効果が課題である。HER2 の細胞外ドメインのみを発現するアデノウイルスベクター(以下 Ad-HER2-ECD)は HER2 の活性化なく HER2 陰性細胞の陽性化が可能である。また近年開発された分子標的免疫療法では、Tra に光感作物質 IR700 を結合させた Tra-IR700 によって、HER2 陽性かつ近赤外線が照射された細胞のみが特異的に殺傷される。この二つの技術を組合せ、HER2 標的治療の課題克服を試みた。Ad-HER2-ECD により HER2 陽性化させた HER2 陰性細胞株に、Tra-IR700 を投与し近赤外光を照射したところ特異的に細胞死が誘導されることが *in vitro* にて確認された。遺伝子導入技術の応用によって標的抗原を持たない癌細胞に対して分子標的療法が適応拡大される可能性が示された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、HER2 陰性乳がん細胞に HER2 の細胞外ドメインをアデノウイルスベクターを用いて導入することで、HER2 陽性細胞のみが特異的に殺傷される分子標的療法システム(トラツズマブ・IR7000 分子標的免疫療法)が適応可能となることを明らかにした研究である。

分子標的治療において、遺伝子導入技術を用いることにより標的分子を有しない癌に対しても治療適応を拡大することが可能となることを明らかにしており、本概念は乳がんのみならず幅広く他のがんに対しても応用可能であるという点において画期的かつ独創的な研究である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。