

氏名	大塚 智 昭
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5446号
学位授与の日付	平成29年3月24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	Interaction of cytokeratin 19 head domain and HER2 in the cytoplasm leads to activation of HER2-Erk pathway (サイトケラチン19ヘッドドメインはHER2と細胞質内で相互作用しHER2-Erk経路の活性化を誘導する)
論文審査委員	教授 松井秀樹 教授 木浦勝行 准教授 寶田剛志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

HER2はチロシンキナーゼ受容体であり、その変異や増幅による活性化が肺癌を含め様々な悪性腫瘍に見られる。HER2をドライバーとする悪性腫瘍ではHER2は治療標的となりうるため、HER2活性の分子メカニズムを解明することが重要である。今回我々はサイトケラチン19 (KRT19) が細胞質内においてHER2と結合し、HER2リン酸化を引き起こし、下流シグナルであるErk経路が活性化することを発見した。結合実験においてKRT19のNH2末端ヘッドドメインとHER2のCOOH末端ドメインが結合に必要な部位であることを解明した。また、肺癌検体におけるHER2とKRT19の発現と局在について調べた結果、KRT19はHER2陽性肺癌において高率に発現し、KRT19とHER2が共に細胞膜に局在していた。以上により、我々はKRT19がHER2と細胞内で結合し、HER2活性において重要な役割を持っていると結論づけた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

HER2 はチロシンキナーゼ受容体であり、その変異や機能異常は種々の悪性腫瘍の発生要因となっており、極めて重要である。申請者は中間型フィラメントであるサイトケラチン19 (KRT19) が野生型 HER2 と結合する事を見いだした。本研究では KRT19 と HER2 の結合部位を詳細に同定するとともに、この結合が HER2 シグナル伝達経路に及ぼす作用を明らかにした。本研究は発癌機構の新しい側面を明らかにするものであり、非常に価値ある業績であると認める。

よって本申請者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。