

氏名	吉岡 貴裕
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 5913 号
学位授与の日付	平成31年3月25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	Antitumor activity of pan-HER inhibitors in HER2-positive gastric cancer (HER2陽性胃癌におけるpan-HER阻害剤の抗腫瘍活性)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 田端雅弘 准教授 松岡賢市

### 学位論文内容の要旨

分子標的薬の登場により、癌治療は目覚ましい発展を遂げた。Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)を標的とした薬剤も多く開発されたが、現在胃癌治療において有用性が証明され用いられているのは Trastuzumab のみである。本研究は HER2 陽性胃癌患者に対し、新しい治療選択肢を提示するため施行された。

本研究では、12 種類の胃癌細胞株の分子プロファイリング、及び 2 剤の pan-HER 阻害剤 (afatinib と neratinib) の効果を検証した。さらに日本人 123 名の原発性胃癌サンプルを解析し、pan-HER 阻害剤の適応となりうる対象の割合を推定した。

結果、HER2 に増幅のある細胞株の多くに対し pan-HER 阻害剤が奏功した。一方、癌抑制遺伝子である IGF binding protein 7 (IGFBP7) の発現に乏しい細胞株では効果が乏しかった。この場合、IGF-1R 阻害剤を併用することで耐性を克服できた。また、日本人の胃癌サンプル 123 例の内、19 例 (15.4%) に HER2 の増幅、3 例 (2.4%) に病的変異を認めた。

結論として、pan-HER 阻害剤は HER2 増幅胃癌に対して奏功し、新たな治療選択肢となりうる事が示唆された。また、HER2 加え IGFBP7 が pan-HER 阻害剤の感受性の効果予測因子となり、IGFBP7 の発現が低い場合は IGF-1R 阻害剤の併用が有効であった。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、HER2 陽性胃癌に対する pan-HER 阻害剤の有用性を検証する目的で行われた。HER2 に増幅のある胃癌細胞株の多くに対して、pan-HER 阻害剤 (afatinib, neratinib) が奏功することを実証した。一方、癌抑制遺伝子 IGF binding protein 7 (IGFBP7) の発現の乏しい細胞株では効果が乏しいことも示された。その場合には、IGFBP7 阻害剤併用で耐性が克服できることも明らかにした。さらに、日本人胃癌患者サンプルの 15.4% に HER2 増幅、2.4% に病的変異を認めることを示した。

HER2 陽性胃癌患者に対する新たな治療選択肢として pan-HER 阻害剤の有用性、および HER2 に加えて IGFBP7 が pan-HER 阻害剤の効果を示すバイオマーカーになりうる可能性を示した価値ある研究である。

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。