

氏名	國 末 浩 範
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3431 号
学位授与の日付	平成12年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2 (乳癌細胞におけるエストロゲン受容体およびHER2発現に対する抗HER2抗体、抗エストロゲン剤併用療法の効果並びに作用機序の研究)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 工藤 尚文 教授 難波 正義

学位論文内容の要旨

抗エストロゲン剤はestrogen receptor (以下ERと略記) 陽性乳癌の治療に有効であるとされているが、これらの腫瘍の大部分は抗エストロゲン剤に耐性となってしまう。また乳癌細胞株において抗エストロゲン剤治療はHER2シグナル経路を誘導することが示唆されている。したがって抗エストロゲン剤と抗HER2抗体を併用することはより効果的であると考えられる。この研究においてヒト化抗HER2モノクローナル抗体、rhuMAbHER2と抗エストロゲン剤、ICI 182,780の併用効果について、ERとHER2の異なったレベルを発現している3種類の乳癌細胞株について検討した。ERを高発現し、HER2を中等度発現しているML-20細胞では併用によって増殖抑制効果が増強した。しかし、ERの発現がなくHER2を中等度発現しているKPL-4細胞、あるいはERの発現がなくHER2が低発現のMDA-MB-231細胞では相加効果はみられなかった。抗体と抗エストロゲン剤の両方はG1-Sブロックとアポトーシスを誘導することも示唆された。これらのことから抗HER2抗体と抗エストロゲン剤の併用治療はERとHER2の両方を発現している乳癌患者の治療に有益であることが示された。

論文審査結果の要旨

抗エストロゲン剤の耐性機構としてHER2シグナル経路の誘導が示唆されており、抗エストロゲン剤と抗HER2抗体の併用は効果的であると考えられる。本研究はヒト化抗HER2モノクローナル抗体(rhuMAbHER2)と抗エストロゲン剤(ICI 182,780)の併用効果について、ERとHER2の発現レベルの異なる3種類の乳癌細胞株について検討した。その結果 ERを高発現し、HER2を中等度発現しているML-20細胞では、この併用によって増殖抑制効果が増強し、その際G1-Sブロックとアポトーシスが誘導されることが示された。これらの事実は抗HER2抗体と抗エストロゲン剤の併用治療はERとHER2の両方を発現している乳癌の治療に有効であることを示唆するものである。

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。