

氏名	久保田 哲史
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5857号
学位授与の日付	平成30年12月27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	HER2-targeted gold nanoparticles potentially overcome resistance to trastuzumab in gastric cancer (金ナノ粒子を用いたHER2標的療法によるトラスツズマブ耐性胃癌への治療)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 豊岡伸一 教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

トラスツズマブ (Tmab) 耐性 HER2 陽性胃癌に有効な HER2 標的化治療剤は存在しない。一方、金ナノ粒子 (AuNP) は抗体などを付着させるのに有望な薬物キャリアである。本研究では Tmab を AuNP の表面に結合させて新規 HER2 を標的とする AuNP (T-AuNP) を作製し、抗腫瘍効果および細胞毒性機構を *in vitro* および *in vivo* で調べることを目的として行われた。

胃癌細胞において T-AuNP は Tmab よりも 6 倍高い細胞毒性活性を示した。その毒性活性はオートファジー誘発、酸化ストレス誘導、および mTOR のリン酸化阻害によることが示された。また、マウス皮下腫瘍モデルにおいて T-AuNP は強力な抗腫瘍効果を示した。

本研究は胃癌における Tmab 耐性を克服するための新規治療剤開発に結びつく可能性をもった画期的な研究である。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。

論文審査結果の要旨

トラスツズマブ (Tmab) 耐性 HER2 陽性胃癌に有効な HER2 標的化治療剤は存在しない。一方、金ナノ粒子 (AuNP) は抗体などを付着させるのに有望な薬物キャリアである。本研究では Tmab を AuNP の表面に結合させて新規 HER2 を標的とする AuNP (T-AuNP) を作製し、抗腫瘍効果および細胞毒性機構を *in vitro* および *in vivo* で調べることを目的として行われた。

胃癌細胞において T-AuNP は Tmab よりも 6 倍高い細胞毒性活性を示した。その毒性活性はオートファジー誘発、酸化ストレス誘導、および mTOR のリン酸化阻害によることが示された。また、マウス皮下腫瘍モデルにおいて T-AuNP は強力な抗腫瘍効果を示した。

本研究は胃癌における Tmab 耐性を克服するための新規治療剤開発に結びつく可能性をもった画期的な研究である。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。