

氏名 武田 達明  
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 6228 号  
学位授与の日付 2020 年 6 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 YES1 activation induces acquired resistance to neratinib in *HER2*-amplified breast and lung cancers  
(YES1 の活性化は *HER2* 遺伝子増幅を有する乳がんおよび肺がんにおいてネラチニブ耐性を誘導する)

論文審査委員 教授 西堀正洋 教授 前田嘉信 教授 土井原博義

#### 学位論文内容の要旨

ネラチニブは *HER2* のチロシンキナーゼ阻害剤であり、米国において *HER2* 陽性乳がんに対して使用されている。また、乳がん以外のがん種に対しても多くの臨床試験が行われている。しかしながら、様々ながんにおいて分子標的治療薬に対する耐性化が問題となっており、ネラチニブも例外ではなく耐性の出現が懸念される。本研究では、*HER2* 遺伝子増幅を有し、*HER2* 陽性である乳がんおよび肺がん細胞株を用いて、ネラチニブ耐性株を樹立し、耐性化機序の解析と耐性克服法の検討を行った。その結果、ネラチニブ耐性株において、がん原遺伝子 *SRC* ファミリーの一つである *YES1* の遺伝子増幅、および *YES1* タンパク質の過剰発現、活性化が認められた。そこで、*YES1* の阻害剤であるダサチニブをネラチニブと併用したところ、*HER2*、*AKT*、*MAPK* のリン酸化が抑制され、それぞれの単剤と比較して高い抗腫瘍効果を示した。以上より、*YES1* はネラチニブ耐性において重要な分子であり、*YES1* の阻害剤がネラチニブ耐性を克服する有効な治療戦略となりうることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

ネラチニブは *HER2* のチロシンキナーゼ阻害薬であり、米国において *HER2* 陽性の乳がん治療に使用されている。一方、抗がん剤に共通する問題である継続使用による薬剤耐性がネラチニブでも問題になる。本研究は、乳がんと肺がん細胞株を用いて、ネラチニブに対する薬剤耐性出現の条件を見出し、その細胞内機序の解析、さらにその克服法を検討することを目的とするものである。

まず、*HER2* 陽性の乳がん BT-474 及び肺がん H2170 細胞株を用いて、段階的濃度上昇あるいは高濃度暴露のプロトコールで、ネラチニブ耐性株が得られた。ネラチニブ耐性株において、がん原遺伝子 *SRC* ファミリーの一つである *YES1* の遺伝子増幅と *YES1* タンパク質の過剰発現ならびに活性化が観察された。*YES1* の阻害薬であるダサチニブを試験管内実験で併用したところ、*HRG2*、*AKT*、*MAPK* のリン酸化が抑制され、それぞれの単剤と比較し高い抗腫瘍効果が得られた。マウスの乳がん担癌モデルでも同様の併用効果が観察された。質疑では、*YES1* 以外の経路の関与の可能性や、耐性誘導のプロトコールが議論された。

本研究は、ネラチニブ耐性の機序解析とその克服法検討を行い、重要な知見を得た価値ある業績と認める。

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。