

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	高 橋 剛 志
主 論 文 題 名 Role of FOXO3A in Trastuzumab Combination Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (食道扁平上皮癌におけるトラスツズマブ併用化学療法FOXO3Aの役割)				
(内 容 の 要 旨) 食道扁平上皮癌に対する現在の治療戦略はいまだ十分な効果が得られているとはいえない。乳癌，胃癌，食道胃接合部癌といった固形癌においてヒト上皮成長因子受容体2（Human epidermal growth factor receptor 2：HER2）を標的とした分子標的治療薬が有効性を示している。HER2陽性の食道扁平上皮癌患者においてもHER2を標的とした治療は有効であるという仮説を立てた。HER2陽性の食道扁平上皮癌細胞において，HER2標的薬であるtrastuzumabの単独使用もしくは食道扁平上皮癌において標準治療であるcisplatinと5-fluorouracil（CF）との併用使用によるin vitroおよびin vivoでの効果を評価した。特にメカニズムにおいて，核内移行がアポトーシス誘導などにつながるとされるFOXO3Aの関与について検討した。 方法については，種々の食道扁平上皮癌細胞株（TE1，4，5，6，8，9，10，11，14，15）におけるHER2の発現をフローサイトメトリー及びreverse transcription polymerase chain reaction（RT-PCR）で確認した。CF療法に加えtrastuzumabを併用した際の有効性およびメカニズムの可能性につきin vitroおよびin vivoで検討した。 結果としては，HER2の発現はTE4 食道扁平上皮癌細胞株で高く，TE11 食道扁平上皮癌細胞株で低かった。TE4細胞はTE11細胞に比べてCF療法，とりわけcisplatinに対する抵抗性が高かった。trastuzumabは，HER2発現量の多いTE4細胞では抗体依存性細胞傷害活性を増強したが，HER2発現量の少ないTE11細胞では増強しなかった。trastuzumabとCFの併用では，TE4細胞においてはTE11細胞に比べてPI3K/Akt経路の活性化が阻害された。さらに，trastuzumabはTE4細胞のxenograftにおいて，FOXO3Aの核内移行を示したのに対してTE11細胞のxenograftでは核内移行を示さなかった。trastuzumabとCFの併用は，TE4細胞のxenograftにおいて抗腫瘍効果の増強を認めた。 本研究の結果から，trastuzumabの効果発現にFOXO3Aが関わっている可能性があり，trastuzumabとCFを併用する戦略は，高HER2発現の食道扁平上皮癌にとって有望な治療法となる可能性がある。				