

Mutant forms of EGFR promote HER2 trafficking through efficient formation of HER2-EGFR heterodimers

堤, 央乃

<https://hdl.handle.net/2324/6796057>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

(別紙様式2)

氏名	堤 央乃
論文名	Mutant forms of EGFR promote HER2 trafficking through efficient formation of HER2-EGFR heterodimers
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中川 尚志 副査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 馬場 英司

論文審査の結果の要旨

ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) は、*HER2*遺伝子増幅陽性の癌細胞においてホモ二量体を形成し細胞表面に保持されることが知られているが、*HER2*増幅のない癌細胞におけるHER2の二量体形成、内在化や細胞内動態は未解明であった。*HER2*増幅のない様々な癌細胞におけるHER2ホモ、ヘテロ二量体を近接ライゲーションアッセイ法により検出し、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) がHER2の細胞内輸送に与える影響をライブセルイメージングにより評価した。また、抗HER2抗体薬物複合体 (Antibody-drug conjugate, ADC) であるトラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) に対する感受性を検討した。その結果、*HER2*増幅陽性細胞と比較して*HER2*増幅のない細胞のHER2は、EGFRとヘテロ二量体を優先的に形成し、EGFRと共に速やかに細胞内へ取り込まれた。さらに、*EGFR*遺伝子変異陽性細胞においては、*EGFR*遺伝子野生型細胞と比較してHER2-EGFRヘテロ二量体を多く形成し、HER2がより効率的にリソソームへ移行しており、T-DM1に対して高い感受性を示した。これらの結果により、変異型EGFRがHER2-EGFRヘテロ二量体の効率的な形成を通じHER2と結合したT-DM1のリソソームへの移行を促進することが示唆された。我々の研究成果は、HER2の細胞内輸送がEGFR、特に変異型EGFRによって影響を受けることを明らかにし、*EGFR*変異陽性肺癌の治療においてHER2を標的としたADCを使用する根拠になると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。