



Title	PTEN loss is a possible mechanism of trastuzumab resistance in extramammary Paget disease [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	許, 哲源
Description	配架番号 : 2911
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16419号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95551
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HSU_Che-Yuan_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 許 哲源 （スー・チェユアン）

主査 教 授 高 橋 將 人
審査担当者 副査 教 授 長 祐 子
副査 准教授 横 田 勲

学 位 論 文 題 名

PTEN loss is a possible mechanism of trastuzumab resistance in extramammary Paget disease
(PTEN 欠失は乳房外 Paget 病においてトラスツズマブ抵抗性のメカニズムに関与している可能性がある)

【背景と目的】乳房外パジェット病は、高齢者の外陰部に発症する皮膚悪性腫瘍であり、早期病変では広範囲切除で治癒を目指せるが、転移を伴う場合は予後が悪化する。進行期乳房外パジェット病に対する現行治療法は効果に限界があり、新たな治療法が求められている。近年の分子生物学的解析により、**HER2** 受容体の過剰発現や **HER2** 遺伝子変異が乳房外パジェット病(EMPД)の悪性化に関与することが示されており、**HER2** 標的治療が注目されている。しかし、乳がんでの治療効果が確認されているトラスツズマブにおいても、耐性獲得が課題となっている。本研究では、**HER2 S310F** 変異を持つ患者由来異種移植モデル（PDX: Patient-Derived Xenograft）を用いて、腫瘍のトラスツズマブ耐性機構の解明と治療戦略の検討を行った。

【材料と方法】患者から採取した腫瘍組織を免疫不全マウスに移植し、腫瘍モデルを作製した。このマウスにトラスツズマブ投与を繰り返し行い、耐性腫瘍を作製した。トラスツズマブ耐性腫瘍および感受性腫瘍の遺伝子プロファイリングを行った。また、耐性腫瘍に対して治療実験を行った。

【結果】トラスツズマブ耐性腫瘍では、**PTEN** の発現低下が観察され、**Akt** 経路の活性化および **p27** の発現抑制と関連していることが示された。治療実験では、トラスツズマブ耐性腫瘍に対して、ラパチニブ、**CDK4/6** 阻害剤、エリブリン、トラスツズマブデルクステカンが有効だった。

【結論】本研究では、トラスツズマブ耐性 EMPД 腫瘍を樹立し、**PTEN** 喪失が耐性機構に重要であることを見出した。

許氏は、これらの成果をスライドにまとめ英語で約 30 分にて明確に発表した。発表終了後 3 人の審査員よりそれぞれ質疑応答をおこなった。

横田 勲 准教授

「トラスツズマブ耐性 EMPД PDX マウス モデルを確立するために、いくつかの臨床検体が使用されましたか？ トラスツズマブ耐性を誘導するために、いくつかのマウスが使用され、標的アンプリコン エクソーム シーケンシングのために、いくつかの検体を測定しましたか？」という質問に対し、許氏は、患者のリンパ節から採取した臨床検体が、PDX マウスモデルを確立するために使用されました。トラスツズマブ耐性を誘導する実験では、合計 22 個の PDX 腫瘍ができました。標的シーケンシングでは、

6つの検体が分析されました。22個のTR腫瘍は、成長が遅い、中程度、急速の3つのグループに分類されました。各グループから腫瘍がランダムに選択され、最終的に5つのTR腫瘍がシーケンシング用に選択されましたと回答した。

「PTENはPD-1またはPD-L1療法の臨床マーカーとして使用できますか?」これに対し許氏は、この研究では、PTEN損失と、主にトラスツズマブ耐性をサポートするPI3K/Akt経路との関係のみを検証しました。PTEN損失がPD-1またはPD-L1療法と直接関連することを示唆するデータは不十分ですと回答した。

長 祐子 教授

「トラスツズマブ耐性を誘発する際に、なぜ異なる濃度のトラスツズマブを使用したのですか?異なる濃度のトラスツズマブを使用すると、異なる遺伝子変異が生じるのでしょうか?」これに対し許氏は、薬剤耐性誘発に関する過去の研究に基づき、低濃度から開始することにしました。低濃度から開始することで、腫瘍サイズの変化を毎週観察し、もし腫瘍が大きくなる場合は、濃度を2倍にするなどの対応が可能でした。異なる濃度のトラスツズマブを使用しても、明確な遺伝子変異の違いは誘発されないと考えていますと回答した。

「今後の臨床診療で、EMPD患者に対する併用療法をどのように選択しますか?」という質問に対し、まず、HER2マーカー染色を評価します。HER2に対する治療薬候補を選択し、今回の研究成果を活かしPTENの有無によって、治療の決定に役立てます。HER2が陰性の場合は、CDK4/6阻害剤と細胞毒性化学療法を検討することが優先されますと回答した。

高橋 将人 教授

樹立されたEMPD PDXモデルの患者のHER2発現等の臨床情報をまず確認した後、次の質問を行った。「トラスツズマブ感受性腫瘍と耐性腫瘍の遺伝子解析の比較では、Eカドヘリン遺伝子発現に違いがあるがタンパク質発現に違いはありません。これをどのように説明しますか?」Eカドヘリン発現の低下は転移プロセスと一般的に関連しています。感受性腫瘍では遺伝子発現の欠損はありませんが、タンパク質発現の低下はプロモーターのメチル化、転写抑制、または異常なグリコシル化などのエピジェネティック要因の影響を受ける可能性がありますと回答した。

「トラスツズマブ耐性EMPD-PDXモデルではトラスツズマブは効果がありませんでしたが、なぜトラスツズマブ デルクステカンは、特に効果的だったのでしょうか?」許氏は、トラスツズマブはPTEN喪失などのトラスツズマブ耐性メカニズムによりHER2シグナル伝達とトラスツズマブの有効性が低下したため、効果がありませんでした。一方トラスツズマブ デルクステカン、トラスツズマブと強力な細胞毒性ペイロードを組み合わせた抗体薬物複合体(ADC)であるため、HER2シグナル伝達が損なわれたり、トラスツズマブに対する耐性が生じたりした場合でも、低い発現のHER2に結合すると、ADCは内部化され、細胞毒性ペイロードが腫瘍細胞内に放出され、HER2シグナル伝達の状態に関係なく細胞死を誘発します。このメカニズムはトラスツズマブの制限を回避し、腫瘍細胞を効果的に排除することに役立つと考えられますと回答した。

許氏は主査・副査のいずれの質問に対しても、学位論文の深い知識に基づき科学的論理的にしっかりと回答し、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに値すると判断した。