

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	荒 井 大 輔
論文審査担当者	主 査	内科学	別 役	智 子
	先端医科学	河 上 裕	外科学	浅 村 尚 生
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：			審査委員長：	河上 裕
			試問日：	平成28年 1月 8日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Characterization of the cell of origin and propagation potential of the fibroblast growth factor 9-induced mouse model of lung adenocarcinoma (FGF9誘導肺腺癌マウスモデルを用いた細胞起源と増殖能に関する検討)				
<p>本研究では、fibroblast growth factor 9 (FGF9) のsurfactant protein-C (SP-C) promotor によって特異的に肺胞Ⅱ型上皮で高発現させることにより肺腺癌を発症するマウスモデルを用いて、肺胞Ⅱ型上皮細胞由来の肺腺癌のみならず、気道上皮からも腺癌が発症することを見だし、その機序について解析した。その結果、肺胞と中枢気道という異なる起源をもつ腺癌は、発生母地によって生物学的な特徴が異なること、さらに、FGF9誘導腺癌は、別のマウスへの移植により腫瘍細胞は二次腫瘍を形成し、FGF9非依存的な増殖能を獲得すること、また、間葉系細胞が、がん細胞の増殖進展を促進することを見いだした。</p> <p>審査ではまず、気道上皮細胞の腫瘍化の機序が問われ、Ⅱ型肺胞上皮細胞が分泌したFGF9がautocrine機構に加えて、paracrineに腫瘍化を促進している可能性があるかと回答された。その根拠として、FGF9の添加は、Club細胞を含んだ気道上皮細胞を用いたin vitro培養系であるMTEC-ALIにおいてSPC陽性細胞を誘導すること、recombinant FGF9のin vivo経気道的注入により、SP-C陽性気道上皮細胞が出現することがあげられると回答された。本マウスモデルでの腫瘍化における間葉系細胞の役割について問われ、FGF9曝露が線維芽細胞などの間質細胞の性質を変化させ、腫瘍増殖を促進させる可能性があるかと回答された。本マウスモデルへのFGFR阻害薬投与により腫瘍は縮小するのか、臨床試験は開始されているのか問われ、FGFR阻害剤投与により、FGF9誘導肺腺癌の増殖は抑制されること、臨床試験では、主にFGFR1 gene amplificationを認める扁平上皮癌を対象としたfibroblast growth factor receptor (FGFR) 阻害剤の臨床試験が複数実施中であると回答された。他の肺癌組織型におけるFGF9の関与について問われ、肺小細胞癌や扁平上皮癌においてもFGF9発現が亢進している報告が報告されていると回答された。FGF9曝露により、epigeneticな変化や二次性遺伝子変異が起こるかどうか問われ、臨床検体を用いたcDNA microarray解析でFGF9が高発現していた群では、KRASやEGFR遺伝子変異陽性率の増加は認められず、epigeneticな変化は検討していないと回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、FGF9誘導肺癌マウスモデルを用いた肺腺癌の細胞起源、および腫瘍増殖能の特徴について明らかにした点で、今後の臨床応用につながる有意義な研究であると評価された。</p>				