

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	石 橋 昌 幸
論文審査担当者	主 査	病理学	坂 元 亨 宇	
		国立がん研究センター	落 合 淳 志	
	病理学	金 井 弥 栄	外科学	浅 村 尚 生
	内科学	別 役 智 子		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成29年10月27日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：CD200-positive cancer associated fibroblasts augment the sensitivity of Epidermal Growth Factor Receptor mutation-positive lung adenocarcinomas to EGFR Tyrosine kinase inhibitors (CD200陽性癌関連線維芽細胞は、上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性肺癌細胞に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の感受性を増強する)				
<p>本論文では、上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性肺癌細胞株に対する上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるゲフィチニブの抗腫瘍効果を増強するヒト由来癌関連線維芽細胞(CAF)が存在することを初めて示し、その分子機構には、CAFが発現するCD200が関わっていることを細胞培養実験および遺伝子発現解析から明らかにした。また、癌切除検体においてもCD200陽性CAFの存在はゲフィチニブの無増悪生存期間延長と関連する傾向があることを示した。</p> <p>審査では、ゲフィチニブの抗腫瘍効果を増強させるCAFを有する患者切除肺の中で、腫瘍の存在しない領域から採取した線維芽細胞でも、ゲフィチニブの抗腫瘍効果増強現象が認められるのかについて問われた。切除肺内の腫瘍の存在しない領域から採取した線維芽細胞との共培養実験では、ゲフィチニブの抗腫瘍効果増強は確認されず、腫瘍の微小環境を構成し、腫瘍細胞と相互に作用しているCAF特有の現象である可能性が高いと回答された。また、肺癌組織ごとにCAFの存在割合に違いはあるが、CAFが少ない肺癌組織内における腫瘍の微小環境の意義について問われた。腫瘍の微小環境を構成する細胞は、CAF以外に血管内皮細胞や癌関連マクロファージなど複数存在しており、CAFの少ない肺癌組織内では、これらCAF以外を中心に構成する微小環境が、腫瘍の動態に影響していると推測されると回答された。患者検体を用いたCD200の免疫染色では、CD200陽性CAFが検体内に分布する不均一性について問われたが、本研究では、1患者あたり検体内でcollapse and fibrosisが主である1パラフィンブロックのみを選んで、連続切片を作成し免疫染色をしていることから、肺癌組織全体におけるCD200陽性CAFの分布については不明であると回答された。さらに、ゲフィチニブ以外のEGFR-TKIやPC9以外の肺癌細胞株を用いた場合にも、抗腫瘍効果増強が認められるのかについて問われ、細胞株をHCC827へ変更し共培養実験を施行したところ、PC9と同様にゲフィチニブの抗腫瘍効果増強が認められたこと、ゲフィチニブ以外のEGFR-TKIを使用した検討は実施しておらず、今後の研究課題としたい旨が回答された。CD200がゲフィチニブの抗腫瘍効果増強を惹起する作用機序について問われた。本研究では、作用機序の解明については達成できなかったが、ゲフィチニブが作用する上皮成長因子受容体からのシグナルカスケードの下流に位置するRSK、TSC、RHEB、mTORの活性化へ影響していると推測されるため、これらの細胞内におけるリン酸化状態の評価を新たな課題としたい旨が回答された。CD200研究の今後の展望について問われ、ゲフィチニブによる肺癌治療時に、CD200を併用投与することで、抗腫瘍効果を高めることができる、新たな治療薬開発につながりたいと回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、CAFが発現するCD200が、上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性肺癌治療時の、新たな治療薬の候補となり得る可能性を示した点で、有意義な研究と評価された。</p>				