

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	小 澤 広 輝
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
	内科学	金 井 隆 典	病理学	坂 元 亨 宇
	藤田医科大学がん医療研究センター	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 隆典	
			試問日：2022年 4月28日	
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Targeting AURKA in treatment of peritoneal tumor dissemination in gastrointestinal cancer (消化器がん腹膜播種に対するAURKAを標的とした治療戦略)				
<p>本研究では、腹膜播種マウスモデルとヒト胃がん患者洗浄腹水を用いて、腹腔内におけるpolyploidyがん細胞とprogrammed cell death-1 (PD-1)<sup>+</sup> myeloid cellの存在・増加を明らかにし、Aurora kinase A (AURKA) 分子を標的とする治療が既存療法の薬効を相乗的に増強できる可能性を提示した。</p> <p>審査では、polyploidyがん細胞にAURKA阻害剤で治療し、polyploidyが解除されるのか問われた。治療実験結果からpolyploidy解除が予想されるが、がん細胞性状の変化については解析していないと回答された。次に、PD-1<sup>+</sup> myeloid cellsがcytotoxic T lymphocyte (CTL) の機能を低下させるメカニズムについて問われた。腫瘍から分泌されるgrowth and differentiation factor 15 (GDF15) がこの特殊myeloid cellに作用する結果は提示したが、myeloid cellとCTLを繋ぐ分子の検討にRNA-seq解析が必要であると回答された。また、polyploidyがん細胞に対して、AURKA阻害剤と同じ分裂期キナーゼであるcyclin-dependent kinase (CDK) 阻害剤には治療抵抗性を示した理由を問われた。作用する細胞周期が、分裂期キナーゼで異なり、治療効果の差異を生じていることが推察されると回答した。続いて、マウスモデルとヒト検体でがん種が異なっている点について問われた。マウス胃がん細胞株は、広く流通し汎用性のあるものが存在せず、本研究ではがん細胞が腹腔内に存在する影響を検討した内容で、厳密にはがん種を揃える必要があると回答した。さらに、腹膜播種モデルマウスのがん性腹膜炎の有無を問われた。免疫細胞の推移から腹膜炎は予想されるが、炎症マーカー、サイトカインを検討する必要があると回答した。続いて、polyploidyがん細胞のインテグリンをはじめとした接着因子の発現について問われた。本研究では、接着因子の解析は行っておらず、今後検証すべきと回答した。核分裂像の観察や電子顕微鏡などによる形態学的検討も必要と指摘された。さらに、PD-1<sup>+</sup> myeloid cellもPD-L1を高発現しているにもかかわらず、抗PD-1抗体がマウス播種モデルで有効でなかった理由を問われた。播種モデルマウスの治療実験から、腹膜播種治療には、腹腔内免疫を操作するだけでは不十分で、がん細胞そのものが治療抵抗性となり、さらに腹腔内免疫に影響を与えているpolyploidyがん細胞に介入する必要があると回答した。抗PD-1抗体治療を行うにあたり、播種がん細胞をはじめPD-L1発現具合について解析を追加すべきであると指摘を受けた。</p> <p>以上本研究には、免疫細胞が作用するメカニズムの解明に関して、今後検討すべき課題が残されているものの、消化器がん腹膜播種の分子生物学的特徴を明らかにした臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				