

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	櫻 井 香
論文審査担当者 主 査 内科学 福 永 興 壱 先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 薬理学 安 井 正 人 内科学 金 子 祐 子 学力確認担当者： 審査委員長：籠谷 勇紀 試問日：2025年 6月20日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Celecoxib prevents malignant progression of smoking-induced lung tumors via suppression of the COX-2/PGE ₂ signaling pathway in mice (CelecoxibはCOX-2/PGE ₂ シグナル経路の抑制を介してマウスの喫煙誘導肺腫瘍の悪性進展を防ぐ)				
肺癌は、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）の重要な併存症である。本研究では、シクロオキシナーゼ-2（cyclooxygenase-2：COX-2）阻害薬であるCelecoxibが喫煙誘導肺腫瘍および肺気腫に与える影響を、間歇喫煙モデルマウスで検討した。肺腫瘍および気腫性病変の抑制効果に加え、COX-2/プロスタグランジンE2（prostaglandin E2：PGE ₂ ）経路が腫瘍の進展に関与することを明らかにし、Celecoxibの肺癌化学予防薬としての有用性を前臨床レベルで示した。				
審査では、実験モデルの妥当性、実験手法、分子機序の解釈、臨床応用の可能性に関して多岐にわたる考察が問われた。間歇喫煙モデルについて問われ、当研究グループが確立し、炎症と修復・増殖の時相が交互に起こることで腫瘍形成が促進されるという仮説に基づいて構築されたと回答された。腫瘍の組織型について問われ、本モデルでは主に腺腫と腺癌が発生し、ヒトにおいて喫煙との関連が重要視される扁平上皮癌や小細胞癌は発生しないことがlimitationであると回答された。腫瘍性病変の評価方法について問われ、肺全体を切り出し、既報の診断基準に基づき病理専門医に判定を依頼したこと、またPCNA染色による細胞増殖指標を用いて検討したことが回答された。腺腫や腺癌における遺伝子変異やゲノム解析について問われたが、未実施であり、今後の検討課題と認識された。また、Celecoxibを選択した根拠を問われ、喫煙曝露によりCOX-2タンパク質発現が有意に上昇していた一方、COX-1では顕著な変化がなかったことが回答された。細胞実験では、LA-4細胞におけるPGE ₂ の受容体の1つであるEP4を介したPGE ₂ の細胞増殖促進効果が示唆されたことに関連し、免疫細胞や肺癌細胞におけるPGE ₂ 応答、EP4発現解析、EP4阻害薬の腫瘍抑制効果について問われた。これらの検討はいずれも未実施であり、今後の課題と認識された。また、脂質代謝と発癌の関係について問われ、脂質メディエーターの病態への寄与の程度の評価が今後検討すべき課題とされた。本研究の臨床的意義を問われ、Celecoxibによる腺腫から腺癌への進展抑制効果は二次予防に相当し、前がん病変を有する喫煙者やCOPD患者への予防的介入の可能性があると回答された。				
以上、本研究は、EP4拮抗薬の有効性、遺伝子変異解析、免疫応答の評価など未解明の点や、ヒトへの直接的外挿には限界があるなどの課題を残すものの、間歇的喫煙モデルを用いてCOX-2阻害薬による肺気腫および肺腺癌の発症抑制効果が検討され、PGE ₂ /EP4経路を介した腫瘍進展抑制機序の一端が明らかにされた点において、有意義な報告であると評価された。				