

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	茂田浩平
<p>論文審査担当者 主査 外科学 北川雄光 先端医科学 河上裕 先端医科学 佐谷秀行 国立がん研究センター研究所 中釜 斉 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：河上 裕 試問日：平成25年12月19日</p>				
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Expression of Epidermal Growth Factor Receptor Detected by Cetuximab Indicates Its Efficacy to Inhibit In Vitro and In Vivo Proliferation of Colorectal Cancer Cells (セツキシマブを一次抗体として用いて検出された大腸癌細胞のEGFR発現量とin vitro及びin vivoにおける腫瘍増殖抑制効果の検討)</p> <p>ヒトキメラ抗体セツキシマブは大腸癌治療で頻用される薬剤であり、細胞外epidermal growth factor receptor (EGFR) をターゲットとするが、免疫染色で検出されたEGFR発現量と治療効果に相関がないと報告されている。本研究では、セツキシマブそのものを用いて検出されたEGFR発現量と、腫瘍増殖抑制効果の相関について検討した。4種のヒト大腸癌細胞株を用いてEGFR高発現・低発現株を作成し、腫瘍増殖抑制試験を行った。その結果、EGFR低発現株では高発現株に比して腫瘍増殖抑制効果がみられなかった。マウス異種移植モデルを用いた感受性試験も同様にEGFR低発現の腫瘍は高発現のものに比して有意な差を持って腫瘍増殖抑制効果が認められなかった。</p> <p>審査では、ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害) の関与について問われた。本研究は、in vivoの研究ではマウスを用いた異種移植モデルを用いており、ADCCによる修飾はないと考えられると回答された。しかし、乳癌におけるハーセプチンの効果はADCCによるところが大きいとされていることから、本研究の課題となったセツキシマブの効果を検討するためには重要なファクターであることが指摘され、ADCCが評価可能な実験系の構築が今後の研究課題とされた。続いてEGFR低発現株は高発現株に比してセツキシマブの効果が減弱した点につき、EGFR低発現のサブクローンにおいてEMT (Epithelial-Mesenchymal Transition : 上皮間葉転移) を起こした可能性について質問された。EMTについては本研究では評価を行っていないが、遺伝子変異の可能性は考えられ、セツキシマブの効果において重要なK-ras, BRAF, PIK3CAの変異の有無についてサブクローン作成後に再評価され、変異がなかったと回答された。さらに、本研究で用いた修飾セツキシマブにおけるEGFRの内在化の評価について問われ、本研究では明示していないが、in vitroの試験において、セツキシマブ投与1時間後と3時間のEGFR検出量を比較すると、3時間後の方が少なく、セツキシマブによる内在化が行われた可能性があるとして回答された。最後に本研究の臨床的価値と応用への方法について問われた。本研究で用いた修飾セツキシマブを用いた免疫染色を大腸癌細胞株および臨床検体に対して行っており、免疫染色におけるセツキシマブそのものを用いたEGFR検出法が確立することができれば、臨床応用が可能となる可能性があるとして回答された。</p> <p>以上、本研究は今後検討すべき課題が残されているものの、セツキシマブを一次抗体として用いて検出されたEGFR発現量が、セツキシマブ感受性と相関することが基礎的に示され、今後の臨床研究につながる可能性のある有意義な研究であると評価された。</p>				