

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	吉峰俊輔
論文審査担当者	主査	泌尿器科学	大家基嗣	
先端医科学	河上裕		病理学	坂元亨宇
先端医科学	佐谷秀行			
学力確認担当者	岡野栄之		審査委員長	河上裕
			試問日	平成27年 1月 8日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Prognostic significance of Bcl-xL expression and efficacy of Bcl-xL targeting therapy in urothelial carcinoma (尿路上皮癌におけるBcl-xL発現の臨床的意義とBcl-xLを標的とした治療効果の検討)				
<p>Bcl-xLは抗アポトーシス蛋白であり細胞死制御において重要な役割を担っている。本研究では、上部尿路上皮癌患者の臨床検体を用いて免疫組織学的評価を行い、Bcl-xLの高発現が患者予後悪化因子であること、そして独立した予後予測因子であることを示した。さらに濾胞型H⁺-ATPase (V-ATPase) 阻害剤であるバフィロマイシンがBcl-xL発現を抑制し、尿路上皮癌細胞にアポトーシスを誘導することで細胞傷害効果を示すことを明らかにした。</p> <p>審査ではまず、Bcl-xL発現の弱い尿路上皮癌細胞株での細胞傷害効果について質問された。本研究ではBcl-xL発現の比較的高い細胞株を用いているが、Bcl-xL発現の低い癌細胞株に対しても細胞傷害効果は認められる。これはバフィロマイシンがBcl-xL発現を抑制するだけでなく、V-ATPase阻害剤として機能する結果、細胞傷害効果が認められると回答された。バフィロマイシンと抗癌剤との併用効果に関して質問され、今回の研究はバフィロマイシン単剤での結果であるが、抗癌剤との併用効果に関する報告もあるため、今後の検討課題であると回答された。次にBcl-xL発現の腫瘍組織における不均一性について質問され、同一腫瘍組織内でもBcl-xLスコアが高い部分と低い部分が認められることがあるが、腫瘍組織全体から平均スコアを算出していると回答された。今後、Bcl-xL発現が上部尿路上皮癌のどのような性質と関連するか検討する必要があると回答された。Bcl-xLの発現調節について質問され、NF-κB、STAT3、STAT5などの転写因子を介してBcl-xLの発現は調節されているとの報告があると回答された。さらにBcl-xL発現に基づいた術後化学療法の実施や診断的意義に関して質問された。術後化学療法の必要性に関しては、化学療法が施行された症例数が少ないために、Bcl-xLスコアによる化学療法の効果や予後の違いに関しては、今後症例を増やして検討する必要があるとされた。診断的意義に関しては、高Bcl-xLスコア群の患者は低Bcl-xLスコア群の患者と比較して、より慎重な経過観察が必要であると回答された。また、膀胱癌検体でのBcl-xL発現に関して質問され、膀胱癌検体でもBcl-xLは高発現しているが、発現と予後との関連は明らかでなく、今回のBcl-xLスコアリングが膀胱癌検体でも応用できる可能性があるため今後の検討課題であると回答された。</p> <p>以上のように、本研究は今後検討されるべき課題が残されているものの、上部尿路上皮癌におけるBcl-xL発現の臨床的意義を明らかにし、Bcl-xLを標的とした治療が尿路上皮癌に対する新規治療戦略に成り得ることを示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				