

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	高 橋 剛 志
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 病理学 関 根 茂 樹 産婦人科学 山 上 亘 内科学 金 井 隆 典 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：関根 茂樹 試問日：2025年 1月30日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Role of FOXO3A in Trastuzumab Combination Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (食道扁平上皮癌におけるトラスツズマブ併用化学療法のFOXO3Aの役割)				
本研究では、Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 陽性の食道扁平上皮癌細胞においてHER2を標的としたtrastuzumabと化学療法の併用が有効であることを示し、有効性の機序としてForkhead box O 3A (FOXO3A) の核内移行が関与する可能性について示した。 審査では、cisplatinと5-fluorouracil (CF) 療法とtrastuzumabに加えて免疫チェックポイント阻害剤や放射線療法との組み合わせは検討したかと問われた。免疫チェックポイント阻害剤や放射線療法との検討は行っておらず、既報でも有効性が報告されたものはないと回答された。今回、Foxo3Aに着目した理由を問われた。先行研究において乳癌でFoxo3Aの局在で予後や腫瘍抑制に関わるとの報告があったことに加え、食道扁平上皮癌での術前補助化学放射線療法でFoxo3Aが核内に存在した症例の予後が良好であったとの報告があり着目したと回答された。TEシリーズでTE4とTE11を選んだのはなぜかと問われ、実際にHER2が高発現と低発現であることを確認したのに加え、xenograft modelを樹立できることも考えて選択したと回答された。様々なシグナル伝達系がある中でHER2のみの発現の検討で十分かと問われた。今回の結果は相関関係を示したのみであり直接因果関係を明らかにしていないため、他の経路や因子に関わる可能性は除外できておらず、複数の細胞株での検討やノックダウン、ノックインなどによるオーバーエクスプレッションなどの検討が実際には必要であり今後の課題であると回答された。細胞の走化性についてtrastuzumab投与後に検討したかと問われ、今回は行っていないが重要な課題であると回答された。HER2抗体が食道扁平上皮癌において臨床応用されていないのはなぜかと問われ、現在の報告ではHER2陽性の割合は10%以下という報告が多く、欧米では症例数自体も少ないことから臨床試験は進んでおらず、現在、北欧と中国で小規模の臨床試験のみ施行されていると回答された。この研究の新規性を問われ、HER2高発現食道扁平上皮癌でtrastuzumabがFoxo3Aの核内移行を示すことで抗腫瘍効果を示したことと回答された。TEシリーズは一つの細胞株から樹立されたものなのかと質問され、別々の食道癌から樹立されたシリーズであると回答された。trastuzumabの適応について問われ、日本では乳癌、胃癌、唾液腺癌、大腸癌の適応であると回答された。PI3Kの下流のシグナルとして癌などに関してFoxo3Aの機能的な重要性が示された報告はあるのかと質問され、様々な作用が報告されている分子であるが、直接的な機能の解析には至っていないと回答された。 以上、本研究は検討されるべき課題は残されているもののHER2陽性の食道扁平上皮癌患者においてHER2を標的とした治療は有効である可能性があり、その機序の一端としてFoxo3Aの関与が示唆されたことを示した点で有意義な研究であると評価された。				