



Title	EphA4をターゲットとした膵癌新規予後予測バイオマーカーおよび新規治療法の開発に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	高野, 博信
Description	配架番号 : 2267
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12393号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63303
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hironobu_Takano_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 高野 博信

審査担当者	主査	教授	武富	紹信
	副査	教授	山下	啓子
	副査	教授	田中	伸哉
	副査	教授	櫻木	範明

学 位 論 文 題 名

EphA4 をターゲットとした膵癌新規予後予測バイオマーカーおよび
新規治療法の開発に関する研究
(Studies on development of new biomarker and therapeutics
for pancreatic cancer targeting EphA4)

本研究は、現在最も予後不良な癌のうちの一つである膵癌の予後改善に向け、その予後を予測する新規のバイオマーカーとなる遺伝子を同定し、同遺伝子をターゲットとした新規治療法となり得る化合物の可能性を提唱したものである。実際の切除標本を用いた検討では、以前に膵癌で特異的に発現することを証明した **EphA4** 遺伝子が膵癌患者の予後と相関することを報告した。また、過去に報告されている **EphA4** を選択的に阻害する低分子化合物が膵癌の増殖を抑制する効果を有することを *in vitro* および *in vivo* 実験を通して証明し、その増殖抑制の機序の一部を明らかにした。*in vivo* 実験においては、当該化合物投与による副作用の検証も同時に行い、その安全性についても報告した。本研究は、予後不良である膵癌治療において、**EphA4** 遺伝子とその予後予測および予後改善につながる新規治療ターゲットになり得る可能性を示した論文である。

学位論文内容の口頭発表後、副査の櫻木範明 教授よりエフリンリガンドの発現部位や **EphA4** 自体の autocrine、paracrine による活性化の可能性についての質問があった。それに対し、申請者はエフリンリガンドは一般に細胞膜表面に発現しているとされるが、具体的にどんな細胞に発現しているかの検証はなされていないこと、また、本研究の結果からは autocrine、paracrine による活性化の可能性があるとの見解を示した。また、**EphA4** 阻害薬の投与による脳機能への影響についての質問があり、現状では脳機能への影響を解明する方法論として具体的な案は見い出せておらず今後の課題であると回答した。さらに、今後の展望として既存の化学療法との併用療法の可能性および膵癌の早期発見へつながる可能性についての質問があり、併用療法に関しては今後、検証を行っていく方針である旨、早期発見に関しては血中での **EphA4** 検出が可能かの検証が必要である旨を回答した。副査の山下啓子 教授からは、臨床情報の記載法および免疫組織学染色の評価基準の設定法に関しての助言があった。また、*in vitro* および *in vivo* 研究で示した作用機序の評価を実際

の臨床材料で行ったかどうかの質問があり、申請者は本研究ではその検証は行えておらず、今後、検証していく旨を回答した。さらに EphA4 の膵癌細胞における誘導機序に関しての質問があったが、本研究では膵癌における EphA4 の遺伝子変異の有無の検証にとどまっており、誘導機序の検証はなされていないと回答した。副査の田中伸哉 教授からは膵癌における Eph と間質との関係についての質問があり、申請者は今回は間質との関係についての評価までは行っておらず、今後の検証課題であると回答した。また、Eph signaling に関する他の経路への関与などの検証についての質問があり、Eph signal に関しては本研究では proliferation に着目しており、その他の経路については全てを網羅できておらず、今後の検討項目である旨を回答した。最後に主査の武富紹信 教授より膵癌における EphA4 発現の heterogeneity の有無について質問があり、申請者は臨床材料の免疫染色では heterogeneity も確認はされたが、本研究において予後との相関に明らかな傾向はみられなかったと回答した。また、作用機序として proliferation だけでなく migration、invasion などの別経路の検証が必要であるとの助言があった。次に、*in vivo* 実験において薬剤投与経路に腹腔内投与を選択した理由についての質問があったが、今回は投与方法として最も簡便な方法を選択した旨を説明した。これに対しても、今後は血中および組織移行率の検討など検証の余地があるとの指摘があった。さらに、EphA4 阻害薬と既存の抗がん剤との併用療法の可能性についての質問があり、gemcitabine の作用機序との比較から併用療法の可能性について述べた。

いずれの研究内容に対する質問に対しても、申請者はその主旨を的確に理解し、文献的考察を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、研究結果の応用について自らの考えを示すことができた。

本研究は、未だ最も予後不良な疾患の一つである膵癌治療において、新規の膵癌予後予測バイオマーカーとなり得る遺伝子、およびその遺伝子をターゲットとした化合物が膵癌新規治療薬になり得る可能性を提唱したものであり、今後の膵癌治療における予後改善に寄与することが期待された。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。