HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	非小細胞肺癌における免疫プロテアソームサブユニットβ5iの発現［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	木内, 隆之
Description	配架番号：2293
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12552号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66028
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takayuki_Kiuchi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　木内　隆之

	主査	教　授	秋田　弘俊
審査担当者	副査	教　授	白土　博樹
	副査	教　授	松野　吉宏
	副査	教　授	田中　伸哉

学 位 論 文 題 名

非小細胞肺癌における免疫プロテアソームサブユニットβ5i の発現
(Expression of the immunoproteasome subunit β5i
in non-small cell lung cancers)

申請者は非小細胞肺癌において、免疫プロテアソームサブユニットであるβ5i の発現を免疫組織化学的に検討した。手術検体において、β5i 高発現症例は腺癌で他の組織型よりも多く、また非喫煙者では喫煙者よりも高頻度であった。pStage Ⅰ非小細胞肺癌において、β5i 高発現症例は中～低発現症例に比し生存期間が有意に長期間であった。非小細胞肺癌細胞株での検討においては、β5i 発現細胞株では非発現細胞株よりも免疫プロテアソーム特異的阻害剤に対する感受性が高く、非特異的プロテアソーム阻害剤と併用した検討では、β5i 発現細胞株でより細胞死が誘導された。非小細胞肺癌におけるβ5i 高発現は、良好な予後を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆されるとともに、β5i を発現している非小細胞肺癌ではβ5i が新たな治療標的となる可能性が示された。

審査にあたり、まず副査の田中教授から、腫瘍組織内での発現の分布について質問があった。申請者は、同一検体においても染色強度に若干の差を認めるが、検討した範囲で明らかな傾向は見出せなかったと回答した。続いて、免疫プロテアソームの発現調節メカニズムについて質問があった。申請者は、先行研究で STAT3 やそれに関連した分子との関連は示唆されているが、未だ明らかでない点が多いと考えられる旨述べた上で、文献的検討が不足していた可能性もあり、今後更に検討したいと回答した。また、siRNA を用いた検討について質問があった。回答者は、現時点では siRNA での検討を行っていない旨を回答した。次に、副査の白土教授からは、手術検体の検討と細胞株を用いた検討との関連について質問があった。申請者は、研究内容としては異なるが、β5i 発現と臨床病理学的因子との関連を示すだけではなく、新たな治療標的としての可能性を提示したいと考え、一連の研究として行った旨を回答した。次に、腺癌と扁平上皮癌で生存期間との関係が異なる点について質問があった。申請者は、症例数が少ない可能性も考慮され、症例数を増やした検討が必要と考える旨を回答した。また、肺癌組織のβ5 とβ5i 発現について質問があった。申請者は、β5 は癌組織において非特異的に発現しているという認識の下で研究を進めた旨を回答した。その他、細胞株での非特異的阻害剤を用いた研究について質問があった。申請者は、予備的検討と本検討での阻害剤反応性に若干の差があるため、詳細な条件について再確認する旨の回答があった。副査の松野教授からは、β5i 染色性の評価法に

ついて質問があった。申請者は、陽性細胞率と優位な染色強度をスコア化し合算する方法を試みたが、適切な評価が困難であったと述べた上で、陽性細胞率と優位な染色強度の両者を用いた評価法として、文献上あるいは実臨床上一般的ではないが、本研究の方法を用いることとした旨を回答した。また、組織型と染色性の関連について質問があった。申請者は、腺癌組織内における構成成分で検討すると、肺胞置換性増殖を示す部位で高発現となる傾向がある等の特徴があり、今後詳細に検討したい旨を回答した。次に、免疫プロテアソーム発現とMHC class Ⅰ分子やPD-L1の発現との関連について質問があった。申請者は、文献上明らかな関係は示されていないが、一つの仮説として、免疫プロテアソーム高発現症例ではPD-L1阻害剤がより有効な可能性が考えられる旨を回答した。最後に、主査の秋田教授からは、本研究着想に至った経緯について質問があった。申請者は、実臨床や診断業務に関連した研究を行いたいと考えたとともに、臨床現場等での経験を通じて呼吸器疾患に関心を持ち、肺組織での発現が知られている免疫プロテアソームと肺癌の関連についての研究を着想するに至ったと回答した。その他、正常気管支上皮細胞におけるβ5i発現の意義について質問があった。申請者は、気管支上皮の他、皮膚や角膜での発現も知られており、一つの可能性として外部刺激との関連が想定される旨を回答した。総じて、申請者は質問に対して自らの研究結果や先行研究の研究結果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

この論文は、非小細胞肺癌における免疫プロテアソームサブユニットβ5iの発現と臨床病理学的諸因子との関連を明らかにすることに加え、非小細胞肺癌細胞株におけるプロテアソーム阻害剤への反応性を明らかにすることにより、上記疾患の予後予測や新たな治療法の確立を目指しており、医学の更なる発展に寄与するものと期待される。今後は、より解析症例数を増やすとともに、詳細な組織所見と関連付けた解析を加えることで、研究結果が臨床応用されることが望まれる。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。