HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗癌剤投与が癌微小環境を改善する免疫学的機構に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山村, 喜之
Description	配架番号：2345
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12841号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67444
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshiyuki_Yamamura_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　山村　喜之

	主査	准教授	北村　秀光
審査担当者	副査	教　授	笠原　正典
	副査	教　授	西村　正治
	副査	教　授	有川　二郎

学 位 論 文 題 名

抗癌剤投与が癌微小環境を改善する免疫学的機構に関する研究
(Studies on the immunological improvement of cancer microenvironment under administration of chemotherapeutic agents)

申請者は、抗癌剤投与による宿主免疫系と癌微小環境の改善効果を明らかにすることを目的とし、低容量の抗癌剤処理による癌細胞表面での免疫関連分子 calreticulin（CRT）の発現動態に着目するとともに担癌動物モデルを構築し、抗腫瘍効果に関する検証を行った。

審査にあたり、まず副査の有川二郎教授より、本研究で使用したマウスの系統、および免疫原性の抗腫瘍効果が出現する機序についての質問があった。これに対して申請者は、BALB/c と C57BL/6 背景の複数のモデルマウスとそれらに対応する癌細胞株を使用したこと、また CRT を発現することにより樹状細胞に対する抗原提示能を高め、より多くの T リンパ球が誘導される機序を説明した。さらに細胞傷害性測定試験では脾臓から抽出したリンパ球で抗腫瘍効果が確認できたため、抗腫瘍効果は全身性の反応である可能性が高いと回答した。続いて、副査の西村正治教授より、本研究で用いた 6 種類の抗癌剤の選択基準について、また処理条件の検討、および抗癌剤の種類により CRT の発現量が異なる理由についての質問があった。これに対して申請者は、過去の報告で陽性対象とされているミトキサントロンと申請者自身が実臨床で使用する頻度の高い抗癌剤 5 種類を選択したこと、また刺激時間は既報を参考にして 24 時間と設定したこと、さらに CRT の発現量の違いは文献的には様々な報告がある中、申請者は小胞体ストレスが関与していると考えていること、さらに、小胞体ストレスのレセプターは約 10 種類存在し、そのストレスの種類により発現量が異なってくる可能性があると回答した。続いて、副査の笠原正典教授より過去の臨床検体を用いた CRT の発現と病態の検討に関する質問があった。これに対して申請者は、CRT の発現が増強している症例で予後が不良であるとの報告があるが、それらは細胞膜表面での CRT の発現を確認しておらず、細胞質なども含めて細胞全体の CRT の発現を確認していることが多いため、今後、CRT を標的とした評価・判定の方法や基準を詳細に検討する必要があると回

答した。さらに笠原教授より、本研究はCRT発現の増強や動物実験における抗腫瘍効果は確認できたが、その免疫細胞のプロファイル、およびそのメカニズムの解明に関して質問があった。これに対して、申請者は今後、本研究で、免疫染色によるCD3陽性T細胞の集積と細胞傷害活性のみの評価であることから、得られたデータを基にしてさらに他の免疫担当細胞の解析を行うとともに、抗癌剤の免疫細胞に対する詳細な作用機序の解明について、さらにマウスモデルによる検討と臨床検体を使用した検証を行う必要があると回答した。最後に、主査の北村秀光准教授より、CRTの発現はユビキタスか、あるいは転写による制御を受けているか、遺伝子レベルでの発現解析は行ったかどうかについての質問があった。これに対して、申請者は、CRTが各細胞についてユビキタスな発現プロファイルであること、また本研究では遺伝子レベルでの解析は行っていないと回答した。さらに、北村准教授より、今回の研究をもとに、実臨床において、CRTの発現と抗腫瘍効果をどのような方法で確認するかと質問があった。これに対して申請者は術前に抗癌剤を投与していない患者、低容量の抗癌剤を投与した患者、通常量で投与した患者を対象に、生検検体と手術検体を用いてCRTの発現量を確認し、その予後を比較検討する方法があると回答した。

この論文は低容量の抗癌剤投与により、抗癌剤の直接的な殺細胞作用に加え、癌細胞の免疫原性の亢進による宿主免疫系を介した抗腫瘍効果の上乗せ効果を示した点において高く評価され、今後の癌治療における、抗癌剤の副作用の軽減や高齢者や合併症を有する患者も治療対象となり得る可能性が期待される。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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。