HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	尿路上皮癌における抗がん剤治療がもたらす腫瘍血管の耐性獲得［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	菊地, 央
Description	配架番号：2374
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12995号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70395
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Kikuchi_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　菊　地　　央

	主査	教授	田　中　伸　哉
審査担当者	副査	教授	山　下　啓　子
	副査	准教授	北　村　秀　光
	副査	教授	近　藤　　亨

学位論文題名

尿路上皮癌における抗がん剤治療がもたらす腫瘍血管の耐性獲得
(Chemotherapy-induced resistance in tumor endothelial cells of urothelial carcinoma)

腫瘍血管内皮細胞は様々な異常性，多様性をもつことが報告されており，その一つに薬剤トランスポーターのMDR1/ABCB1発現が高く，抗癌剤に対して耐性を示すことが知られている。申請者は抗癌剤治療により尿路上皮癌腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 発現が亢進することを臨床検体による解析で証明し，その ABCB1 発現が癌の抗癌剤耐性に寄与している可能性を示した。さらに，尿路上皮癌の２次化学療法における ABCB1 阻害剤併用の有用性を *in vivo* 実験で証明し，腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 を標的とした治療は従来の抗癌剤治療の効果を高め，有用な治療戦略となる可能性を示した。

審査にあたり，まず副査の北村准教授から抗癌剤により ABCB1 発現が亢進するというのは既知であるのかという質問があり，申請者はこれまで腫瘍細胞においては抗癌剤によりABCB1発現が亢進することは既知であるが，腫瘍血管内皮細胞のABCB1発現が亢進することは初めての発見で新規性があると回答した。また，ヒトの膀胱癌細胞を用いた *in vivo* 実験において，ヒト由来のIL-8はマウスの細胞に作用するのかという質問があり，申請者はこれまで，ヒト由来IL-8がマウス細胞に作用することは既知であること，また，*in vitro* の実験でマウスの血管内皮細胞にヒト由来のリコンビナントIL-8が作用することを確認していると回答した。つづいて，パクリタキセルとベラパミルの併用治療により肺転移が減少したのは腫瘍の増大を抑制したため肺転移も減少したのか，もしくは，転移形成を抑制する効果もあるのかという質問があり，申請者は肺転移を経時的に評価できていないので，断定はできないが，併用群で原発巣が大きい症例でも肺のLuc2遺伝子発現が低いことから，転移

巣のニッチ形成を抑制している可能性はあると考えていると回答した。副査の近藤教授からは腫瘍血管内皮細胞は通常の血管内皮細胞と異なりどのような性質があるのかという質問があり，申請者は腫瘍血管内皮細胞には染色体異常があり，幹細胞性などの異常性を獲得していることや Biglycan，Lox などの分子が腫瘍血管内皮細胞において発現が亢進していると回答した。また，ABCB1 阻害剤であるベラパミルを臨床応用するうえで，どのような投与方法，どれくらいの血中濃度にすることを想定しているのかという質問があり，申請者は *in vivo* 実験でマウスの体内におけるベラパミルの血中濃度は測定しておらず至適な血中濃度や有害事象が生じる濃度は不明であり，今後のさらなる研究が必要であると回答した。また，腫瘍血管内皮細胞の ABCB１を阻害するうえでヒトにおける至適な投与量や投与経路は不明であるが，血管に特異的にとりこまれる物質による drug delivery system などが一つの方法だと考えていると回答した。つづいて，低容量持続投与のパクリタキセルとベラパミルの併用による有害事象はなかったのかという質問があり，申請者は腎機能，肝機能等をみるための血液検査はしておらず，薬剤性の臓器障害が生じていたかは不明だが，体重の推移やマウスの活動レベルはパクリタキセル単独投与群と比較して大きな違いは認められなかったと回答した。副査の山下教授から腫瘍血管内皮細胞の ABCB１発現が高い症例では予後が不良であるという結果から腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 発現が予後不良因子の予測マーカーとして考えているのかという質問があり，申請者は腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 発現が亢進している腫瘍組織内では炎症性変化が強く生じている状態を反映している可能性が高く，予後不良因子の予測マーカーにもなりうると回答した。また，同一腫瘍内にも ABCB1 陽性腫瘍細胞と陰性腫瘍細胞が存在しているが，それらにはどのような違いがあるのかという質問があり，申請者は遺伝子変異の有無が想定されると回答した。最後に主査の田中教授からは *in vivo* 実験において，パクリタキセル単独投与で抗腫瘍効果は認めなかったが，そのような効果になるように投与量を設定しているのかという質問があり，申請者は過去の文献報告を参考に投与量を設定しており，パクリタキセル単独でもある程度の治療効果があると想定していたが予想外に抗腫瘍効果が乏しく，UMUC3 が悪性度の高い腫瘍であるためそのような結果となったと考えられると回答した。また，T 因子や，Grade，sarcomatoid variant などの病理学的因子と腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 発現には関連はないのかという質問に対しては，申請者は統計学的有意差を認めないが，T4 の症例では腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 が高発現となっている症例が多い傾向であったと回答した。

この論文は，抗癌剤治療による尿路上皮癌の薬剤耐性獲得メカニズムに腫瘍血管内皮細胞の ABCB1 が関与することを証明したことが高く評価され，今後の癌の薬剤耐性克服にむけた新たな治療戦略への展開を期待される。

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）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。