HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	シスプラチン耐性肺癌の治療標的としての免疫プロテアソーム解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	庄司, 哲明
Description	配架番号：2537
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14072号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78021
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsuaki_Shoji_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

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　庄司　哲明

	主査	准教授	鬼丸　力也
審査担当者	副査	教授	松野　吉宏
	副査	教授	佐邊　壽孝
	副査	教授	小林　弘一

学 位 論 文 題 名

シスプラチン耐性肺癌の治療標的としての免疫プロテアソーム解析
(Evaluating the immunoproteasome as a potential therapeutic target in cisplatin-resistant small cell and non-small cell lung cancer)

肺癌は世界的に罹患率、癌関連死亡数ともに第一位を占めると推定されている。様々な新規薬剤が臨床応用されているが有効である症例は限られるため、殺細胞性抗がん剤は依然として多く使用されている。シスプラチンを含むプラチナ製剤は代表的な殺細胞性抗がん剤であるが数ヶ月の使用で耐性が誘導されてしまうため、その耐性克服は重要な課題である。申請者はシスプラチン耐性肺癌細胞を作製し、それらの細胞は免疫プロテアソームサブユニットを高発現しキモトリプシン様活性が亢進していることを示した。また、使用した肺癌細胞株 5 株中 2 株においてシスプラチン耐性を獲得後に免疫プロテアソーム阻害剤への感受性が亢進していること、その 2 株はその他の細胞株に比較しシスプラチン耐性化に伴うキモトリプシン様活性の亢進が大きいことを示した。先行する臨床試験でもプラチナ製剤既治療の肺癌患者において少数ではあるがプロテアソーム阻害剤が著効する例が報告されている。したがって、一部のシスプラチン耐性肺癌においては免疫プロテアソーム阻害剤が有効な治療選択肢となり、また患者選択のための予測マーカーとしてキモトリプシン様活性が有用である可能性があると報告した。

審査にあたり、副査の小林教授より（1）免疫プロテアソームサブユニットの発現レベルが mRNA、タンパク、キモトリプシン様活性で異なっていること、(2) シスプラチン耐性がん細胞で活性酸素種量が亢進する理由、について質問があった。申請者は（1）については、mRNA とタンパクの発現レベルの乖離は何らかの翻訳後修飾が関与していると推測している。タンパク発現については各細胞株において親細胞とシスプラチン耐性細胞での相対比較のみの検討であり発現量の絶対量は測定ではない。また各サブユニットの分解活性の強さも異なる可能性がある。そのためタンパク発現量とキモトリプシン様活性は比例関係にはなっていないと回答した。(2) については、シスプラチン耐性癌細胞は通常の癌細胞と異なり好気呼吸が盛んになることの結果と

して活性酸素種量が増加していると回答した。続いて副査の松野教授から、(1) シスプラチン耐性化に伴い免疫プロテアソーム阻害剤の感受性が亢進する細胞としない細胞の差は何か、(2) 今回の研究内容を臨床応用するための方法について質問があった。申請者は、(1) については、細胞内の恒常性維持におけるタンパク分解をどれだけ免疫プロテアソームに依存しているかが感受性を規定しているのではないか、プロテアソーム阻害剤への感受性が低い細胞はリソソームオートファジー系などその他のタンパク分解系による代償が働いているのではないかと推測していると回答した。(2) については、肺癌患者の初回の生検検体とシスプラチンを含む化学療法に耐性となった後の再生検の検体に含まれる癌細胞のキモトリプシン様活性を比較することで免疫プロテアソーム阻害剤の有効性を予測するという方法が考えられる。しかし臨床的には生検検体での酵素活性の測定は困難であるため、より簡便なサロゲートマーカーの探索が必要と考えている。細胞周期調節因子、小胞体ストレス関連タンパクを中心に探索したが、有力な候補の発見には至っていないと回答した。副査の佐邊教授から、使用している細胞株についてミトコンドリアの可塑性、ミトファジー、小胞体関連分解およびそれらの阻害によるアポトーシス誘導について評価しているかという質問があった。申請者はそれらの評価は行っていないと回答した。佐邊教授より、小胞体とミトコンドリアは相互作用すること、シスプラチンの作用点がミトコンドリアのＤＮＡである可能性があることから、免疫プロテアソーム阻害剤の感受性を規定する因子の探索においてはミトコンドリアの可塑性、ミトファジー、小胞体関連分解およびそれらの阻害によるアポトーシス誘導を評価することが有用である可能性があると助言があった。主査の鬼丸准教授から、先行する臨床試験においてプロテアソーム阻害剤の著効例はごく少数に過ぎないことを踏まえ、本研究の臨床的意義について質問があった。申請者は、確かに著効例はごく少数であるが、その頻度は肺癌における一部の分子標的薬が有効である頻度と同程度であるため、患者選択のための予測因子が同定されれば免疫プロテアソーム阻害剤は肺癌診療において有効な選択肢となりうると考えていると回答した。また、鬼丸准教授より、シスプラチンだけで無く多剤に耐性を誘導した細胞での評価の必要性について指摘があった。

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十分な資格を有するものと判定した。