



Title	膵癌肝転移マウスモデルにおける抗メソテリン抗体Amatuximabを用いた新規抗腫瘍療法の開発〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	藤居, 勇貴
Description	配架番号 : 2637
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14620号
Issue Date	2021-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82958
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Fujii_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 藤 居 勇 貴

	主査	教授	平野	聡
審査担当者	副査	准教授	加藤	徳雄
	副査	教授	近藤	亨

学 位 論 文 題 名

膵癌肝転移マウスモデルにおける抗メソテリン抗体 Amatuximab を用いた新規抗腫瘍療法の開発
(Basic study to develop an innovative anti-neoplastic therapy by using an anti-mesothelin antibody
amatuximab in a liver metastasis xenograft mouse model of pancreatic cancer)

申請者は膵癌肝転移マウスモデルを用い、抗メソテリン抗体 Amatuximab がメソテリン高発現膵癌細胞株 AsPC-1 の肝転移形成に与える影響を検証した。肝転移マウスモデルは半脾臓注射法にて作成し、使用する細胞株に分泌型ルシフェラーゼ（Gluc）を遺伝子導入して評価アッセイ系を確立した。まず、Amatuximab を癌細胞播種日より投与することにより肝転移重量および血清 Gluc 活性値が低下することを示した。次に、Amatuximab とゲムシタビン（GEM）との併用療法により肝転移が相乗的に抑制されることを示した。さらに、肝転移組織の分子生物学的な検討では、GEM 投与により増加したリン酸化 c-Met/AKT の発現が Amatuximab の併用により減少する現象を捉えた。

審査にあたり、まず副査の加藤准教授から Amatuximab の進行膵癌に対する phase 2 試験の結果の解釈の妥当性について質問があり、申請者は、解釈はあくまで文献に基づく推測ではあるが Amatuximab の薬物動態や進行膵癌の病理学的特徴を考慮するとその解釈は妥当と考えたと回答した。また、Amatuximab と GEM の併用実験プロトコルが予備実験と本実験でかなり異なるがどのような意図であったかについて問われ、申請者は Amatuximab 単独治療の効果が強すぎたためと考え治療効果を弱めるために投与回数と投与開始時期を変更したと回答した。続けて、投与開始時期を 7 日目にした根拠を質問され、申請者は癌細胞播種による肝炎が治まる時期であり、術後補助療法として適切な範囲であるためと回答した。副査の近藤教授からは、膵癌の転移巣および原発巣における Furin の発現の程度を質問され、申請者は膵癌肝転移巣の臨床検体は採取が困難であり、Furin の発現に関するデータは報告されていないと回答した。Amatuximab が臨床的に有用であるかは、メソテリンの発現だけでなく Furin の活性の程度も併せて検証するべきであるとの指摘があった。また、膵癌細胞株の悪性度とメソテリン発現量が相関していない点を指摘され、臨床検体において転移巣のメソテリン発現を調べたデータがあるとより良い研究になると提案があった。さらに、本実験で使用した BALB/c ノードマウスについて、本実験には Slc で販売している NK 活性の高いノードマウスを用いた方が好ましいとの指摘があった。また、キメラ抗体をノードマウスに投与した際にどのくらいの期間でそれに対する抗体が産生されるのか質問され、申請者は文献的にキメラ抗体に対する抗体産生は報告されているが具体的な期間については不明であると回答した。最後に主査の平野教授から、phase 2 試験で問題とされていたドラッグデリバリーは本研究で解消されたかについて質問があり、申請者は本研究は術後補助療法を模したモデルであり、粗大な腫瘍に対するドラッグデリバリーの問題にはアプローチしていないと回答した。それに対し、本研究は術後補助療法に限らず、肉眼的に見えていない微小病変に対する Amatuximab の有効性が示されたことを強調するべきとの指摘があった。次に、本研究で

用いられている早期投与の定義について質問され、申請者は肉眼や画像で検出することのできない微小転移の期間を想定したと回答した。また、統計解析について、サンプル数が5の群間比較であることから、検定方法を再考すべきとの指摘があった。さらに Amatuximab と GEM の併用療法を検討した予備実験の解釈について質問され、申請者はプロトコールの変更は試験的な側面もあり、GEM との相乗的治療効果が示されるかは実験前には予想がつかなかった旨を説明した。最後に、肝転移組織間で CSC マーカーの発現に差がなかった理由について質問され、申請者は *in vivo* の系では CSC 特性の低い細胞は優先的に排除されるため、相対的な CSC population には差がつかなかった可能性があるとして回答した。

この論文は、微小な膵癌細胞集塊に対する Amatuximab の治療効果および GEM との併用療法の有効性を証明した点、その分子メカニズムとして c-Met/AKT 経路の抑制作用が関与している可能性を示した点において高く評価され、今後の膵癌に対する抗メソテリン療法の臨床応用が期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。