HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	乳房外Paget病に対する新規治療実験系の確立［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	前田, 拓哉
Description	配架番号：2784
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15466号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90014
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MAEDA_Takuya_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　前田　拓哉

主査　　教授　木下　一郎
審査担当者　副査　　教授　高橋　將人
副査　　教授　玉腰　暁子

学 位 論 文 題 名

乳房外 Paget 病に対する新規治療実験系の確立
(Establishment of a new experimental model for extramammary Paget’s disease)

乳房外 Paget 病（Extramammary Paget’s disease: EMPD）は希少がんであり、リンパ節転移や遠隔転移を起こす症例に関しては有効な治療法が確立されておらず，予後不良である。進行期における治療開発が進まない原因の一つとして、細胞株などの有用な前臨床実験系が存在しないことが挙げられる。申請者は、病理組織学的・遺伝子学的に患者の腫瘍を引き継いだ EMPD の患者腫瘍組織移植モデル（patient-derived xenograft: PDX）を作製し、本モデルを用いた治療実験において、ERBB2 S310F 変異に対する抗 HER2 療法（ラパチニブ、トラスツズマブ)、抗 CDK4/6 療法（アベマシクリブ・パルボシクリブ）および細胞障害性抗がん剤（ドセタキセル，エリブリン）による in vivo での腫瘍増殖抑制効果を明らかにした。

審査にあたり，まず副査の玉腰教授より、学位論文と学位審査発表で治療薬の選択方法に関しての説明の順序が異なっており、PDX の樹立後、実験結果を元に治療薬の選択を行ったことが分かるように記載するよう指摘があり、申請者は修正すると回答した。また、今回の研究の意義について質問があり、申請者は、EMPD においては細胞株も含めた前臨床研究モデルが存在しないため、世界初の EMPD の前臨床モデルを樹立した意義があると回答した。また、今回の研究は最終的に個別化医療を目的としたものなのか質問があり、申請者は個別化治療に加え、EMPD の新規の治療法を見つけることが目的であると回答した。図 1 の発症率の単位を記載するよう指摘があり、申請者は追記すると回答した。P13 の「本研究」は学位論文を指すことになるため、掲載論文（Oncogene）を引用するよう指摘があり、申請者は修正すると回答した。

副査の高橋教授からは、PDX 腫瘍を用いた治療実験結果と実際の患者の治療効果と比較することが重要であり、実際の患者ではどうであったか質問があり、申請者は患者は治療を希望しなかったと回答した。また、Ki-67 と TUNEL の解析ではその他の治療法と比較してエリブリンが最も有望とは考えにくいのではないかと質問があり、申請者は、免疫染色上の数値が劣るが、エリブリンは実臨床において EMPD への使用の報告はなく、新規の治療選択肢として有望と考えていると回答した。抗 HER2 療法は通常他の薬剤との併用で治療を行っているが、今回はなぜ行わなかった

のか質問があり、申請者は併用候補薬のドセタキセル・エリブリン共に 2 週で PDX 腫瘍がほぼ完全に消失し、併用による奏効の上乗せの評価ができないためと回答した。抗 HER2 療法において HER2 下流のシグナルを解析した方が良かったと指摘があり、申請者は抗 HER2 療法を繰り返し投与する中で PDX 腫瘍が薬剤耐性を獲得することが分かり、HER2 シグナルを含めて教室で解析を行っていると回答した。

最後に主査の木下教授より、図 23-図 25 において Tumor volume curve の差と比べ、重量の差が小さい理由について質問があり、申請者は、皮下の PDX 腫瘍摘出の際にある程度マウスの組織を含めて摘出してしまった可能性があると回答した。また、Minor な遺伝子変異の定義と NGS 解析検体の腫瘍細胞含有量に関して記載するよう指摘があり、申請者は確認して追記すると回答した。ERBB2 S310 変異に対するトラスツズマブや、CDK4/6 阻害薬は、他がん種の臨床では単剤での奏効が期待し難いが、EMPD の PDX で抗腫瘍効果が得られた機序を下流シグナルのウエスタンブロット等で解析すべきではないかと質問があり、申請者は指摘の通りであるが、今回は解析していないと回答した。今回の PDX 実験系によってあらゆる薬剤が奏効するかのようなデータが得られた可能性はないかと質問があり、申請者は今回の治療実験において選択した薬剤に関してはすべて一定の奏効が見られており、その可能性は否定できないと回答があった。最後に、EMPD の前臨床モデルがこれまで樹立できていなかった理由について質問があり、疾患の稀少性に加え、他がん種と比較して腫瘍細胞の増殖能が高くないことに起因すると回答があった。

いずれの質問に対しても、申請者はその趣旨を的確に理解し、文献的考察を交えて適切に回答した。この論文は、EMPD において、初めて病理組織学的・遺伝子学的に患者の腫瘍を引き継いだ PDX モデルを作製し、治療実験において有望な治療候補薬を見出した点において高く評価され、今後の EMPD の効果的な治療法の開発に役立つものと期待される。

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合わせ、申請者が博士(医学)の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。