



Title	Studies on the drug resistance mechanisms in hepatocellular carcinoma [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	楊, 子健
Description	配架番号 : 2792
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15474号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/90021">https://hdl.handle.net/2115/90021</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	YANG_Zijian_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 楊 子健

主査 准教授 七戸 俊明  
審査担当者 副査 准教授 本間 重紀  
副査 教授 谷口 浩二

### 学位論文題名

Studies on the drug resistance mechanisms in hepatocellular carcinoma  
(肝細胞癌の薬剤耐性機構の解析)

切除不能な肝細胞癌 (HCC) の治療には、マルチチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)および免疫チェックポイント阻害剤(ICI)が有効であるが、薬剤耐性が課題である。国内では TKI であるレンバチニブと、ICI (PD-L1 抗体) のアテゾリズマブと VEGF-A 抗体であるベバシズマブの併用療法が承認されているが、本研究では、患者血清中の growth factors の測定によりレンバチニブ療法、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法のそれぞれについて、耐性と予後の予測が可能かどうかを検討し (Chapter 1, 2)、レンバチニブ療法に対する耐性機序をレンバチニブ耐性ヒト HCC 株 (Huh7-LenR) を樹立して探索した (Chapter 3)。Chapter 1 では、レンバチニブの治療中の BOR (Best Overall Response) 時と PD (Progression Disease) 時の ANG-2、EGF および HGF の血清レベルの変化により患者を 4 つのグループに分けたところ、3 つの growth factors がいずれも PD 時に上昇している群において有意 PPS (post-progression survival) が不良であることを示した。Chapter 2 では、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法における患者血清中の growth factors の変化を BOR と PD の 2 点で解析することで、PD 時に VEGF-D および ANG-2 が有意に増加することを示し、これらが耐性獲得に寄与し、PD 後の治療における標的分子となり得ることを示した。Chapter 3 では、樹立したレンバチニブ耐性株に対しその特徴を多角的に検討し、マイクロアレイ解析で耐性に関与する候補遺伝子として GPX8 を抽出した。しかし in vitro においてレンバチニブ耐性細胞に対し GPX8 のノックダウンまたは過剰発現を行ったところレンバチニブに対する感受性の変化は認めなかった。

審査にあたり、まず副査の本間准教授から、Chapter 1, 3 は一連の研究であるが、Chapter 2 を行った意義についての質問があり、申請者はアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は、HCC の最新の治療法であり、Chapter 1 で得られた血清 growth factors に関する知見に注目し、これを適応できるかどうかについて、一連の研究として実施したと回答した。続いて、副査の谷口教授から、研究内容を中間審査から変更した理由について質問があった。これに対して申請者は、ラットモデルを用いた以前の研究は、十分な結果が得られなかったために、プロジェクトを変更したと回答した。また、ANG-2 が薬剤耐性に関与するメカニズムについての質問があった。これに対し申請者は、レンバチニブが ANG-2 を標的としないことに加え、ANG-2 は ANG-1/Tie2 経路のアンタゴニストとして血管の不安定化をもたらすことを仮説として挙げた。続けて、

Chapter 3の実験結果が *in vitro* と *in vivo* で異なる理由や、ROS レベルの確認を問われ、申請者はこれらの指摘が本実験の **limitation** であり、更なる検討が必要なことを述べた。最後に、主査の七戸准教授から、血清 **growth factors** の分泌に関して、腫瘍周囲の微小環境の関与の可能性について質問があり、申請者は **HCC** 以外の細胞が分泌する **growth factors** が腫瘍の進行に影響する可能性があるとして回答した。また、Chapter 3 に関して、**GPX8** は *in vitro* で癌細胞に影響を与えないが、微小環境における腫瘍周囲の細胞に対する影響はどうかとの質問に対し、申請者は乳癌の臨床研究では、**GPX8** とレニバチニブ耐性の関連性についての先行研究があると回答し、主査からは、血管内皮細胞や免疫細胞などに対する影響も調べるべきであるとのコメントがあった。さらに、Chapter 1 では、患者の予後予測に、**RDI** (**relative dose intensity**) が挙げられていたが、治療後に分かる **RDI** で予後予測は不可能であるがどのような理由で採用したかの質問があった。これに対して申請者は、確かに治療前の予測には使用できないが、治療から治療判定までの最短期間は 8 週間であり、臨床的な有用性は十分にあるとの回答があった。

この論文は、国際学会でも評価されており、今後の **HCC** の薬物療法の進歩に対し、重要な情報を提供することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、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。