



Title	食道癌細胞におけるCD40 / CD154相互作用が腫瘍の進行に及ぼす影響に関する研究
Author(s)	梅本, 一史
Description	配架番号 : 2945
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16655号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16655
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98265
Type	doctoral thesis
File Information	UMEMOTO_Kazufumi_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 梅本 一史

主査 教授 谷口 浩二
審査担当者 副査 教授 武富 紹信
副査 教授 小野 尚子

学 位 論 文 題 名

食道癌細胞における CD40 / CD154 相互作用が腫瘍の進行に及ぼす影響に関する研究
(Studies on the Impact of CD40/CD154 Interaction in Esophageal Cancer Cells on Tumor
Progression)

本研究において、申請者は食道癌細胞における CD40 発現の重要性をノックダウン法を用いて *in vitro* 実験で示し、血小板由来の CD154 と CD40 の相互作用による matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 発現の上昇を介した食道癌細胞の遊走・浸潤能の亢進メカニズムを明らかにし、ヒト食道癌検体を用いた解析も行った。今回の研究から食道癌において CD40 が新規治療標的となることが示唆された。

審査にあたり、副査の武富教授より CD40 が食道癌に発現する意義と過去にどのような研究結果が報告されているか質問があり、申請者は食道癌症例の半数弱に CD40 が発現しており CD40 の発現が予後不良因子として報告されていると回答した。さらに、49 例の患者血清を使用した解析において同患者群の CD40 発現状況についての検討を行ったか質問があった。申請者は、今回の研究では同検討を実施しておらず、CD40 発現状況を踏まえた上で CD154, MMP-9 といった血清マーカーの検討をすべきであったと回答した。続いて、CD40-CD154 interaction による MMP-9 分泌、運動能亢進といった現象については他の癌種ではどのように報告されているか質問があった。申請者は検索する限りがん領域における報告は過去に無く、関節リウマチなどの自己免疫性疾患領域の研究において同様の現象が報告されていると回答した。また、血小板溶液と癌細胞の共培養実験において、CD154 以外の血小板由来物質の関与の可能性を除外できていないのではないかと指摘があった。申請者は、除外できていない可能性を認めた上で阻害剤や抗体などを使用して CD154 抑制を加えたコントロールを置くべきであったと回答した。

副査の小野教授からは、MMP-9 を治療の標的として MMP-9 阻害薬などでの検証は行なっているか質問があった。申請者は、MMP-9 阻害の実験は自ら実施していないが、MMP-9 阻害薬は食道癌以外の他研究でヒトを対象とした臨床試験がすでに実施されており、side effect の問題から期待された結果を得られなかったことを報告した。そのため、今後は

MMP-9 よりも上流のシグナルを治療標的として探索する必要があると回答した。さらに、今後の臨床応用を考える上で translational research としての研究を計画しているか質問があった。申請者は、食道癌細胞株を使用した動物皮下腫瘍モデルを作成し CD40 もしくはその下流シグナルに対する阻害実験が必要であると述べた。しかし、*in vivo* モデルでは腫瘍免疫を担う抗原提示細胞上の CD40 への影響を十分に考慮する必要があると回答した。

最後に、主査の谷口教授からは、本研究では食道癌という記載を使用しているが実験に使用している材料が食道扁平上皮癌細胞株のみであり、論文内の該当する箇所の用語を食道扁平上皮癌とすべきだと指摘があった。加えて基礎論文に提示されている CD40 variant に関するデータと CD154 刺激により MMP-9 upregulation が誘導されるデータが、学位論文には提示されていないことの指摘があった。申請者は、重要なデータとして学位論文を追加して提示すると回答した。続いて、CD154 の供給源としてなぜ血小板のみに対象を絞ったかと質問した。Discussion にもあるように食道癌細胞自身の autocrine の可能性を検討すべきで、組織標本の CD40 と CD154 の二重染色や、*in vitro* での CD154 knockdown 実験を行うことで、autocrine の考察が可能となり、よりシンプルで質の高い研究となる可能性を指摘された。申請者は、本研究内ではそれらの検討はされておらず、今後の課題となると回答した。続いてシグナル伝達経路の検討で、本研究の結果のみでは PI3K, MAPK, NF- κ B が CD40-CD154-MMP-9 シグナルに関与していると説明することは科学的に根拠が不十分であり、どのような実験的検証が必要か質問した。申請者は、各シグナルの阻害薬を使用して MMP-9 発現の誘導を引き起こすシグナル伝達経路を検討する必要があると回答した。

この論文は、食道癌に発現する CD40 が MMP-9 の発現上昇を介して腫瘍促進的に働くメカニズムを示した点において高く評価され、今後 *in vivo* での検証やさらに治療標的を絞った検討を実施することで、食道癌の新規治療法の開発へ向けた薬物治療標的の探索への展開が期待される。

審査員一同は、これらの研究成果と質疑応答を高く評価し、大学院博士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。