HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	患者由来異種移植モデルマウスを用いたメルケル細胞癌の病態解明と新規治療に関する研究
Author(s)	宮本, 航大
Description	配架番号：3005
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16912号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16912
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99757
Type	doctoral thesis
File Information	MIYAMOTO_Kodai_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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　宮 本　航 大

	主査	教授	高 橋　將 人
審査担当者	副査	教授	加 藤　達 哉
	副査	准教授	橋 本　　茂

学 位 論 文 題 名

患者由来異種移植モデルマウスを用いたメルケル細胞癌の病態解明と
新規治療に関する研究
(Establishment of Novel Patient-Derived Xenograft Mouse Models for
Pathophysiological and Therapeutic Studies in Merkel Cell Carcinoma)

メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma、以下 MCC）は、高齢者に好発する稀な皮膚原発の神経内分泌腫瘍である。発症要因としてメルケル細胞ポリオーマウイルス（Merkel cell polyomavirus、以下 MCPyV）が発見され、発癌への関与が明らかとなっている。一方で、MCPyV 陽性例と陰性例では腫瘍の分子学的特徴が異なることが示唆されている。

本研究では、①MCC 臨床検体における MCPyV および p53、Rb1 発現と臨床像との関連解析、②MCC からの新規モデル樹立およびエリブリンの抗腫瘍効果評価を目的とした。19 例の MCC 臨床検体はいずれも MCPyV 陽性、あるいは p53 もしくは Rb1 のタンパク質発現欠失を示していた。MCPyV 陽性腫瘍では、がん抑制遺伝子の機能抑制を介して腫瘍形成が促進され、MCPyV 陰性腫瘍では、がん抑制遺伝子の発現欠失により細胞周期制御が破綻し、腫瘍形成に寄与している可能性が示唆された。

次に、NOD/SCID マウスを用いて、patient-derived xenograft : PDX モデルの作製を試み、2 例で生着に成功した。PDX 腫瘍は原発腫瘍と同様の形態を示し、遺伝子解析においても原発腫瘍の分子学的特徴を保持していた。さらに、確立した PDX モデルを用いて、４種の薬剤の抗腫瘍効果を比較検討した結果、エリブリンが PDX モデルにおいて強力な腫瘍縮小効果を示し、TUNEL 陽性率は有意に上昇していた。エリブリンは MCPyV 陽性・陰性を問わず、MCC に対する新たな有望な治療選択肢となり得ると考えられた。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授から、原発腫瘍と MCC-PDX-MK1 における Rb1 染色の局在差について質問があり、RNA 発現レベルの差やタンパク質発現制御、エピジェネティック制御、細胞内輸送機構などの関与が考えられるものの、本研究ではこれらの機序を直接検証しておらず、現時点では推測の域を出ないことを回答した。次に、MK1 と MK2 で腫瘍増大速度が異なるにもかかわらず、ドセタキセルが MK2 でのみ有効であった理由について質問があり、MK2 はより高い増殖能を有し、微小管阻害による細胞周期停止の影響

を受けやすかった可能性があると回答した。さらに、エリブリンによるアポトーシス誘導との記載について、TUNEL assay は細胞死全般を反映するとの指摘を受け、表現を「アポトーシス」から「細胞死」へ修正することを説明した。また、ドセタキセルと比較してエリブリンが低濃度で効果を示した点について、薬剤の物性に言及すべきとの指摘があり、考察にエリブリンの物性および薬理学的特徴に関する記載を追記・修正することを回答した。遺伝子変異解析については、MK1 は RB1 のみの変異であったのか、また患者腫瘍と PDX との間で変異に変化はなかったのか、さらに PDX 腫瘍は均一なものか、それとも多様なフェノタイプを持つのかとの質問があった。これに対して、約 160 種類のがん関連遺伝子を解析した結果、検出された変異は RB1 のみであり、患者腫瘍と PDX 間で大きな変化は認められなかったこと、また PDX 腫瘍は単一クローンではなく、複数のフェノタイプを有する腫瘍集団であると考えていると回答した。

次に副査の加藤教授から、MK2 では遺伝子変異が検出されなかったのか、また発癌機序をどのように考えているのかとの質問があり、明確な遺伝子変異は認められず、MCPyV 感染による *RB1* および *TP53* の不活化が発癌に関与していると考えていると回答した。さらに、PDX 樹立について成功率が低い点に対する工夫について質問があり、生着率向上のために細胞外基質タンパク質であるマトリゲルの使用や移植前の腫瘍消毒を行ったことを説明した。加えて、エリブリンの臨床的位置づけについて質問があり、免疫チェックポイント阻害薬を第一選択とし、不応例や副作用により継続が困難な症例に対する二次治療としての使用を想定していると回答した。今後の研究については、エリブリン耐性モデルを用いて新規遺伝子変異や関与するがん関連経路を解析し、新たな治療戦略の探索につなげたいと回答した。

最後に主査の高橋から、PDX 樹立の成功率を高めるための工夫について質問に対し、本研究では NOD/SCID マウスを使用していたが、より免疫抑制の強い NOG マウスを用いることで生着率向上が期待される可能性を回答した。一方で、感染症リスクが高まる点には留意が必要であることを説明した。また、移植を繰り返すことで腫瘍と間質細胞との関係が変化し、樹立の可否に関与する可能性について質問があり、詳細な解析は行っていないものの、*in vitro* で腫瘍細胞が生着しない点を踏まえると、腫瘍―間質相互作用が関与している可能性があると回答した。さらに、PDX モデルを用いた免疫チェックポイント阻害薬の効果評価について質問があり、ヒト免疫系を再構築した PDX モデルを用いることで、免疫チェックポイント阻害薬やエリブリンが腫瘍免疫に及ぼす影響を解析できる可能性があると回答した。

審査員一同は、これらの研究成果を高く評価するとともに、大学院課程における研鑽および取得単位等を総合的に勘案し、申請者が博士（医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと判定した。