

## 論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	あおと けいた 青砥 慶太
学位論文題名	Immunogenic Tumor Cell Death Induced by Chemotherapy in Patients with Breast Cancer 乳癌患者における化学療法が惹起する Immunogenic tumor cell death の検討
<p>【背景】ある種の抗癌剤は直接的な腫瘍細胞障害に加え、腫瘍特異的免疫系（特に T 細胞系）を賦活化することで抗腫瘍効果を発揮する、いわゆる Immunogenic tumor cell death(ICD) を惹起することが知られている。ICD の誘導には腫瘍局所の high-mobility group box 1 (HMGB1) や calreticulin などの関与が重要視されているが、臨床的な検討はほとんどなされておらず、その意義は未知の部分が多い。そこで、我々は術前化学療法が実施された手術検体、および癌細胞培養系を対象として ICD の検討を行った。</p> <p>【方法】①術前化学療法を実施した乳癌の術前生検標本と手術標本を抗 HMGB1 抗体と抗 calreticulin 抗体で免疫染色し、各々の発現強度を半定量化することで、比較検討した。また、臨床データとの関連を調べた。②3 種類の代表的な乳癌細胞株 (MDA-MB-231、MCF-7、SK-BR-3) を用いて抗癌剤(paclitaxel、doxorubicin)で治療し、培養上清中の HMGB1 を ELISA で、細胞表面の calreticulin 発現量をフローサイトメトリーで、癌細胞の apoptosis を Annexin-V/7-AAD 染色でフローサイトメトリーで定量化し、in vitro の実験系で抗癌剤による ICD 関連の細胞反応を直接観察し検討した。</p> <p>【結果】①HMGB1 と calreticulin いずれも化学療法後に有意に発現強度が増強した。病理学的治療効果判定や全生存期間と術前化学療法前の HMGB1 の染色強度とに統計的な有意差は認めなかった。②乳癌 3 株すべてにおいて 50-80%の apoptosis が誘導される条件下であっても HMGB1 の分泌量、calreticulin 発現量に細胞株および抗癌剤によって大きな差異が認められた。【結語】化学療法単独でも、NAC の病理学的治療効果判定結果の程度や予後にかかわらず、ICD が有意に誘導されていることが判明した。</p>	

※ 日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

平成 29 年 1 月 27 日

大学院医学研究科様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏名 青砥 慶太

学位論文題名 Immunogenic tumor cell death induced by chemotherapy in patients  
with breast cancer

(乳癌患者における化学療法が惹起する immunogenic tumor cell death の検討)

本研究は、従来から知られてきた immunogenic cell death (ICD) が乳癌患者の術前化学療法においても期待できるかどうかという視点で検討された研究内容である。方法は、術前化学療法を実施した 52 例の乳癌例の術前生検標本および手術標本を用い、ICD 誘導において腫瘍局所で関与が知られている high-mobility group box 1 (HMGB1) と calreticulin の発現を免疫染色で判定量評価を行った。また、乳癌細胞株 3 種を用いて抗癌剤添加による HMGB1 と calreticulin 発現とアポトーシスを評価し ICD 関連の細胞反応を検討した。その結果、術前の化学療法にて有意な HMGB1 と calreticulin の発現亢進が認められ、培養細胞の検討においてもアポトーシスが誘導される条件下で両分子の発現が認められた。

本研究の新規性として、乳癌の臨床検体において、樹状細胞の認識に関連する HMGB1 と calreticulin が術前化学療法後に発現が亢進することを明らかとし、in vitro 系においても同様の現象を捉えたことで乳癌化学療法における ICD を証明したことがあげられる。これらマーカーの発現程度と治療効果や生存期間との関連は認められていないが、免疫チェックポイント阻害剤が実臨床で用いられている現状から、新たな治療開発の観点においても興味深い研究である。以上のことから、学位に値すると判断する。

論文審査委員 主査 大平弘正

副査 鈴木義行

副査 鈴木 理