




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 185 号	氏 名	高橋 将典
論文審査担当者	主 査 教授 丹野 孝一 副 査 教授 久下 周佐 副 査 教授 村井 ユリ子	  	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>肝細胞癌は腫瘍内の低酸素状態が最も顕著な腫瘍であり、この低酸素状態が多くの特異性腫瘍薬の治療抵抗性の発現に関与することが示唆されている。本論文は肝細胞癌の治療に用いられているレンバチニブの低酸素環境における抗腫瘍作用抵抗性のメカニズムについて肝細胞癌細胞株を用いて検討したものである。本研究で得られた結果を要約すると、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肝細胞癌細胞株のPLC/PRF/5細胞とHepG2細胞を用いてレンバチニブの抗腫瘍作用に及ぼす低酸素環境の影響を検討した結果、PLC/PRF/5細胞においてレンバチニブの抗腫瘍作用抵抗性を確認した。 2. PLC/PRF/5細胞におけるフィブロネクチンの発現量は低酸素環境で有意に上昇した。 3. PLC/PRF/5細胞で認められる低酸素環境におけるレンバチニブの抗腫瘍作用抵抗性はフィブロネクチンをコードするFN1遺伝子を knockdownすることで有意に改善された。 <p>以上の結果から、PLC/PRF/5細胞で認められる低酸素環境におけるレンバチニブの抗腫瘍作用抵抗性にはフィブロネクチンの上昇が関与していることを明らかにした。著者は、これらの結果よりフ</p>			

イブロネクチンが高発現した肝細胞癌に対しては治療成績の向上や患者への負担軽減を考慮し、レンバチニブ療法を使用せず、レンバチニブとは作用機序の異なるベバシズマブ・アテゾリズマブ併用療法を選択するなどの治療戦略策定が必要である可能性を示唆した。

著者が本論文で示した知見は肝細胞癌に対する新規治療戦略の策定に繋がることが期待される。よって、博士論文に相応しいと判断する。