

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 木内 隆之

主査 教 授 秋田 弘俊
審査担当者 副査 教 授 白土 博樹
副査 教 授 松野 吉宏
副査 教 授 田中 伸哉

学 位 論 文 題 名

非小細胞肺癌における免疫プロテアソームサブユニット $\beta 5i$ の発現
(Expression of the immunoproteasome subunit $\beta 5i$
in non-small cell lung cancers)

申請者は非小細胞肺癌において、免疫プロテアソームサブユニットである $\beta 5i$ の発現を免疫組織化学的に検討した。手術検体において、 $\beta 5i$ 高発現は腺癌で他の組織型よりも、また非喫煙者で喫煙者よりも高頻度であった。pStage I 非小細胞肺癌において、 $\beta 5i$ 高発現症例は中～低発現症例に比し生存期間が有意に長期間であった。非小細胞肺癌細胞株での検討においては、 $\beta 5i$ 発現細胞株では非発現細胞株よりも免疫プロテアソーム特異的阻害剤に対する感受性が高く、非特異的プロテアソーム阻害剤と併用した検討では、 $\beta 5i$ 発現細胞株でより細胞死が誘導された。非小細胞肺癌における $\beta 5i$ 高発現は、良好な予後を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆されるとともに、 $\beta 5i$ を発現している非小細胞肺癌では $\beta 5i$ が新たな治療標的となる可能性が示された。

審査にあたり、副査の田中教授から、腫瘍組織内での発現の分布、免疫プロテアソームの発現調節メカニズム、siRNA を用いた検討について質問があった。副査の白土教授からは、手術検体の検討と細胞株を用いた検討との関連、腺癌と扁平上皮癌で生存期間との関係が異なる点、肺癌組織における $\beta 5$ と $\beta 5i$ の発現、細胞株での非特異的阻害剤を用いた研究について質問があった。副査の松野教授からは、 $\beta 5i$ 染色性の評価法、組織型と染色性の関連、免疫プロテアソーム発現と MHC class I 分子や PD-L1 の発現との関連について質問があった。主査の秋田教授からは、本研究着想に至った経緯、正常気管支上皮細胞における $\beta 5i$ 発現の意義について質問があった。申請者はこれらの質問に対して自らの研究結果や先行研究の研究結果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

本研究は、非小細胞肺癌における免疫プロテアソームサブユニット $\beta 5i$ 発現の臨床病理学的意義を明らかにし、非小細胞肺癌細胞株のプロテアソーム阻害剤感受性を示した点で高く評価される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院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。