

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	若林 優
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Clinical significance of <i>BIM</i> deletion polymorphism on chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. (非小細胞肺癌患者の化学放射線療法における <i>BIM</i> 欠失多型の臨床的意義について)			
論文審査担当者			
主 査	教授	永田 靖	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	講師	AMATYA VISHWA JEET	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肺癌は世界的に死亡数の多い癌腫の一つであり、病理組織学的には小細胞肺癌と非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer; NSCLC) に分類される。NSCLC 中の約 30% を占める局所進行 NSCLC に対する標準治療は、化学放射線療法 (Chemoradiotherapy; CRT) とこれに続く抗 programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 抗体を用いた免疫療法である。CRT 中の放射線照射による抗腫瘍効果は DNA 損傷とこれに続くアポトーシスにより発揮される。また、CRT で用いられる Paclitaxel; PTX や Vinorelbine; VNR の効果にもアポトーシスが関与することが知られている。アポトーシスを惹起する経路には外因性経路と内因性経路があり、放射線や化学療法により誘導されるのは内因性経路である。BIM は、Bcl-2 ファミリーに属し、アポトーシスの内因性経路に関与してアポトーシスを促進する蛋白である。BIM のイントロン 2 における欠失多型は、12.3% の頻度で認められ、生殖細胞変異として東アジア人でのみ検出される。この変異を有する個体では、BIM の生理的な機能が失われ、アポトーシスが抑制される。若林優は、今回の研究で局所進行 NSCLC 患者における CRT および、CRT 後に投与される ICI の抗腫瘍効果に対する BIM 欠失多型の影響を後方視的に検討した。1994 年 4 月から 2019 年 10 月の間に根治的切除不能な NSCLC に対して治療を受けた患者の内、Carboplatin と PTX または Cisplatin と VNR を用いた CRT 又は化学療法を受けた NSCLC 患者、2016 年 2 月から 2019 年 10 月までに抗 PD-L1/PD-1 抗体が投与された患者を対象とし、BIM 欠失多型の有無は、末梢血から DNA を抽出し、PCR 法により増幅した後に融解曲線解析により判定した。根治的切除不能で治療を受けた NSCLC 患者 1323 人の内、CRT、化学療法、抗 PD-L1/PD-1 抗体群は 88 人、99 人、および 74 人であった。これらの中では、それぞれ 17%、15.2% および 17.6% が BIM 欠失多型を有していた。CRT 群では、BIM 欠失多型を有する群では、無増悪生存期間および全生存期間が BIM 欠失多型を有さない</p>			

群よりも統計学的有意に短かった。多変量 Cox 回帰分析では、*BIM* 欠失多型が抗腫瘍効果または予後に対する独立した因子であることが示された。これらの結果は、化学療法群では認められなかった。以上より、*BIM* 欠失多型は CRT の中でも放射線療法の効果に影響することが示唆された。ここで、根治を目的とした放射線治療が行われた症例は少なかったため、若林優は、この結果を *BIM* 欠失多型を有さない 2 つの NSCLC 細胞株を用いた *in vitro* の実験で確認した。*BIM* 欠失多型を有するヒトと同様に、まずこれらの細胞の *BIM* 発現を siRNA を用いて抑制した。続いて、これらの細胞に対して放射線照射 (30Gy) または化学療法薬を添加した 48 時間後に、細胞数およびアポトーシス活性を評価した。放射線が照射された場合、*BIM* 発現が抑制された細胞では、コントロールと比較して、統計学的有意に細胞死が少なく、アポトーシス活性も低かった。このような結果は化学療法薬の投与では認められなかった。本研究は、*BIM* 欠失多型を有する局所進行 NSCLC 患者では、CRT の効果が減弱することを明らかにした初めての研究である。この結果により、今後 *BIM* 欠失多型陽性 NSCLC 患者に対して CRT を実施する場合は、その効果が不十分である可能性を念頭に置いて、その後の治療を検討しておく必要があるものと考えられる。今後、若林優らは、ヒストンジアセチラーゼ阻害剤により *BIM* 発現を増加させることにより、*BIM* 欠失多型を有する NSCLC 患者における CRT の抗腫瘍効果を改善するかどうかを検討する研究を予定している。一方で、*BIM* 欠失多型の有無は化学療法の効果とは関係が認められなかった。既報では、*in vitro* において、*BIM* 欠失多型を有する癌細胞株では PTX や VNR によるアポトーシスが減弱することが示されていた。ただ、*in vivo* の研究では、*BIM* 欠失多型はこれらの化学療法の効果に影響がないことが示されている。今回の研究では、PTX や VNR 単独ではなく、CBDCA または CDDP も併用されていたことが、*BIM* 欠失多型が化学療法の効果に影響を与えなかった原因と考えられている。また、本研究では、*BIM* 欠失多型は Immune checkpoint inhibitor (ICI) の抗腫瘍効果に関係しないことが示された。これまでの報告では、悪性黒色腫において、PD-L1/PD-1 反応が CD8 陽性 T 細胞で生じると、*BIM* 発現が亢進して T 細胞がアポトーシスを起こし、腫瘍細胞を排除できなくなることが示されている。ここで、ICI により PD-L1/PD-1 経路が遮断された場合、T 細胞における *BIM* 発現と T 細胞のアポトーシスが抑制され、抗腫瘍効果が維持されると推測されている。一方で、*BIM* 欠失多型患者では、ICI 投与に関係なくの *BIM* 発現が低いため、*BIM* 欠失多型の有無は ICI の効果に影響しなかったものと考えられている。

以上の結果から、本論文は、局所進行 NSCLC 患者において *BIM* 欠失多型が CRT、特に放射線治療に対する独立した効果不良および予後不良因子であることを示した。よって、*BIM* 欠失多型陽性 NSCLC 患者における CRT の効果は不十分である可能性を念頭に置いて、その後の治療を予め検討しておく必要があるものと考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が若林 優に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。