

Cytotoxic chemotherapeutic agents and the EGFR-TKI osimertinib induce calreticulin exposure in non-small cell lung cancer

古川, 里恵

<https://hdl.handle.net/2324/4772303>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : (C)2021 Elsevier B.V. All rights reserved.



(別紙様式2)

氏 名	古川 里恵				
論 文 名	Cytotoxic chemotherapeutic agents and the EGFR-TKI osimertinib induce calreticulin exposure in non-small cell lung cancer				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	馬場 英司	
	副 査	九州大学	教授	中村 雅史	
	副 査	九州大学	教授	加藤 聖子	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ併用抗癌剤の相乗効果の一部には、細胞死の過程で damage-associated molecular patterns (DAMPs) の放出で特徴づけられる免疫原性細胞死が関与している可能性があるが、殺細胞性抗癌剤や EGFR チロシンキナーゼ阻害薬のオシメルチニブが肺癌細胞に DAMPs を誘導するかは不明である。

申請者は、殺細胞性抗癌剤（シスプラチン、カルボプラチン、ビノレルビン、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ペメトレキセド）とオシメルチニブが、NSCLC 細胞株で細胞膜表面カルレティキュリン (Ecto-CRT) を誘導するかを調べた。その結果、NSCLC 細胞株において、代謝拮抗薬と微小管阻害薬はプラチナ系抗癌剤より強く Ecto-CRT および eIF2 α のリン酸化を誘導した。殺細胞性抗癌剤により誘導された Ecto-CRT とアポトーシスに強い正の相関を認めた。抗腫瘍薬で誘導された Ecto-CRT は汎カスパーゼ阻害薬の Z-VAD-FMK により減弱し、Ecto-CRT 誘導にアポトーシスが関与することが示された。オシメルチニブも同様に、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 細胞株において、アポトーシスに伴い Ecto-CRT を誘導した。また、ペメトレキセドもしくはドセタキセル (n=16)、オシメルチニブ (n=9) で治療中の NSCLC 患者における血漿中可溶性カルレティキュリン (sCRT) を測定すると、治療後に血漿中 sCRT の上昇を認めた。

代謝拮抗薬、微小管阻害薬、オシメルチニブは、NSCLC 細胞の Ecto-CRT と NSCLC 患者血漿中の可溶性カルレティキュリンを誘導していたことから、これらの薬剤が免疫チェックポイント阻害薬との併用療法における抗腫瘍免疫の促進に有効である可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。