

TR0P2 expression and therapeutic implications in cutaneous squamous cell carcinoma: Insights from immunohistochemical and functional analysis

種子島, 佳子

<https://hdl.handle.net/2324/7396183>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2024 The Author(s).



(別紙様式 2)

氏 名	種子島 佳子
論 文 名	TROP2 expression and therapeutic implications in cutaneous squamous cell carcinoma: Insights from immunohistochemical and functional analysis (皮膚有棘細胞癌におけるTROP2の発現と治療上の意義：免疫組織化学的および機能的解析による知見)
論文調査委員	主 査 九州大学生体防御医学研究所 教授 佐田 亜衣子 副 査 九州大学 教授 相島 慎一 副 査 九州大学 教授 吉住 朋晴

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

皮膚有棘細胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma: cSCC) は、皮膚の重層扁平上皮 (有棘細胞) 由来の悪性腫瘍であり、非メラノーマ皮膚癌の中でも頻度が高いものの一つである。大多数のcSCCは比較的緩徐な経過をたどるが、一部の患者では急速に進行し、治療が困難で長期生存率も低い。特に転移性cSCCの治療は限られており、従来の化学療法、特にシスプラチンを基盤とした治療では効果が限られている。免疫チェックポイント阻害薬であるPD-1阻害薬が一部の進行例で有効とされているが、全ての患者に効果があるわけではなく、新たな治療戦略の開発が急務となっている。近年、細胞膜上タンパクである絨毛細胞表面抗原2 (Trophoblast Cell Surface Antigen 2: TROP2) が注目されている。TROP2は様々な腫瘍で高発現しており、腫瘍細胞の増殖、アポトーシス、遊走、浸潤、転移に関与している。特に、抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate: ADC) であるsacituzumab govitecanがTROP2を標的にしており、乳癌や尿路上皮癌の治療で有効性が確認されていることから、cSCCでも新たな治療手段となる可能性が示唆されている。TROP2のcSCCにおける役割はこれまで不明であり、今回申請者らは51例のcSCC組織におけるTROP2発現を検討し、ヒトSCC細胞株A431を用いてその機能を評価した。免疫組織化学的解析により、cSCC組織およびA431細胞の細胞膜にTROP2の発現が確認された。また、A431細胞はTROP2を標的とするsacituzumab govitecanに対して感受性を示し、細胞生存率が濃度依存的に有意に低下した。また、TROP2のノックダウンにより、細胞生存率の低下、サイクリンD1およびBCL-2の発現低下、さらにビメンチンの発現減少と遊走能の抑制が観察された。これらの結果は、TROP2がcSCC細胞の増殖や遊走において重要な役割を果たしていることを示している。

本研究の結果は、TROP2がcSCCの病態形成に重要な役割を果たしていることを示しており、TROP2を標的とした治療がcSCCの治療に新たな可能性をもたらすことを強く示唆している。

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。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。