

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 安立 弥生

論 文 題 目


Acute phase dynamics of circulating tumor cells after paclitaxel and doxorubicin chemotherapy in breast cancer mouse models

(乳癌マウスモデルにおけるパクリタキセル及びドキシソルビシン投与後早期の血液循環腫瘍細胞の動態)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

山中 宏二 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

小寺 泰弘 

論文審査の結果の要旨

我々は、血液循環腫瘍細胞（CTC）を細胞のサイズ差によって高感度かつ簡便に分離する新規フィルター型 CTC 分離デバイスを開発してきた。今回、これにさらに改良を加え明視野で CTC の細胞学的な検索が可能となるデバイスを作成した。CTC により治療効果の早期予測と診断が可能かを検討するために、本デバイスおよび乳癌マウス CTC モデルを用いて化学療法後、特に治療後早期の CTC の体内動態について検討した。その結果、化学療法後早期に CTC の動態に著明な変化が認められることが明らかとなった。化学療法後の変性細胞と生存細胞からなる不均一な CTC 群の出現は、原発巣の組織学的な治療効果を反映しているものと推測される。このことより、細胞診を基盤とする新規 CTC 同定デバイスを用いた化学療法後早期の経時的な CTC（数と形態）のモニタリングは、臨床現場において薬物療法の効果を早期に予測するリキッドバイオプシーとして有用な診断ツールとなり得る可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1、細胞をサイズ差により分離するフィルター型デバイスのため、CTC 以外に白血球が分離されてくる。そのため、免疫染色を行い CD45 陰性であることを確認し、CTC を同定している。本デバイスの精度については、ヒト細胞株をマウス血液に混注し行った実験では CTC の回収率は 80%ほどであった。ヒトの腫瘍細胞のサイズは癌腫により異なるが、小さいとされる肺小細胞癌でも $10\mu\text{m}$ あり、本デバイスの pore は $8\mu\text{m}$ であるため分離が可能である。

2、化学療法後早期の CTC 数増加のメカニズムについては不明な点が多いが、化学療法による細胞間結合と脈管の破壊による腫瘍細胞の脈管内への侵入が一因と推測される。本研究で臨床的に重要と思われる点は、化学療法後に増加した CTC に形態学的に正常に近い細胞が含まれている点である。これらの CTC が生存細胞であれば、遠隔臓器への転移を促すリスク要因となる可能性も考えられ、更なる検討が必要である。

3、CTC が治療の早期効果判定の予測因子になり得るかは、paclitaxel または doxorubicin 耐性株の CTC モデルを作成し検討していこうと思っている。また、本デバイスを用いた CTC モニタリングの臨床応用については、現在、ヒトの臨床検体を用いて CTC の分離が可能か検討中である。Cell-free DNA などの他のリキッドバイオプシーと異なる CTC のメリットは、形態が分かることであり、侵襲性の高い再発転移巣の生検の代替手段になり得ると考えている。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	安立 弥生
試験担当者	主査	安藤 雄一	山中 宏二	長谷川 好規
	指導教授	小寺 泰弘		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. デバイスについて
2. 増加したCTCについて
3. 臨床応用について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、移植・内分泌外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。