

年全生存率・5年無増悪期間共に低く、予後不良であった。しかし、その他の癌微小環境因子と予後との有意な関連性はなかった。

【結語】 SDCにおける癌微小環境を検討した本研究成果は、本腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬による治療を行う上で重要な基礎的データになり得ると考えられた。

(本研究は『令和元年度東京医科大学研究助成金による研究』です)

8. EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する血漿 EGFR 遺伝子変異検査の現状

(呼吸器・甲状腺外科学)

○工藤 勇人、武内 進、前原 幸夫
嶋田 善久、牧野洋二郎、萩原 優
垣花 昌俊、梶原 直央、大平 達夫
池田 徳彦

(人体病理学分野)

松林 純、長尾 俊孝

【背景】 EGFR 遺伝子変異 (EGFRm) 陽性肺癌に対して、第1、2世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 使用例は依然多い。T790M 変異 (T790M) は耐性機序の一つとされ、一次治療 EGFR-TKI 耐性または増悪後の T790M 陽性例に対しては、Osimertinib の使用が推奨されている。血漿 EGFRm 検査 (LB) は、組織生検に比べ、低侵襲的かつ早期に結果が得られる。しかし保険適応上制限があり、検査のタイミングや複数回の検査意義について議論の余地がある。

【対象・方法】 当院で血漿 EGFRm 検査を行った進行/再発 EGFRm 陽性肺腺癌 57 例を対象とした。LB は薬物療法に治療抵抗性、病勢進行であるが、組織採取が困難と判断した際に施行した。原発巣や転移巣からの再生検 (TR) の EGFRm の結果とともに、後方視的に検討した。

【結果】 進行癌/再発 = 30/27 例。原発巣の治療前 EGFRm は、エクソン 19 欠失 / L858R 変異 / その他 = 33/22/2 例。LB1 回/2 回以上 = 37/20 例。

(1) 初回 LB 検査で 24 例 (42%) は原発巣と同一 EGFRm を検出、うち 9 例 (15%) は T790M を検出。さらに 2 回以上の LB を行った 7 例中、2 例

で T790M を認めた。

(2) 初回 LB でいずれの EGFRm も検出しなかった 33 例中、13 例が 2 回以上の LB を行い、7 例で原発巣と同一 EGFRm を検出、うち 2 例は T790M を認めた。

T790M を検出した全 13 例では、Osimertinib の投与が行われた。

経過中に TR を行い、肺癌組織を採取したのは 21 例 (36%)。TR 検体からは全例で原発巣と同一 EGFRm を検出、4 例で T790M を認めた。

【結論】 病勢進行かつ TR 困難症例の 22% の症例で、複数回の LB により T790M を検出した。初回 LB 検査で T790M 陰性例においても、TR 困難な場合 LB 再検を考慮すべきである。

9. 膵癌における HOXB9 による抗癌剤耐性メカニズムに関する検討

(八王子：消化器外科・移植外科)

○横塚 慧、千葉 斉一、中川 雅
小金澤 樹、小林 敏倫、小澤 陽介
佐野 達、富田 晃一、筒井 りな
河地 茂行

【背景】 癌治療における化学療法における大きな課題の一つとして、癌細胞の抗癌剤に対する耐性と抗癌剤に対する効果予測因子が挙げられる。現在まで抗癌剤に対する耐性については数多くの研究がなされているが、その詳細なメカニズムについてはわかっていない。我々の現在までの研究成果により、転写因子 HOXB9 が主に TGFβ 経路を介して癌の転移や浸潤に関わる予後因子であることが示されると同時に、DNA 損傷・修復の過程に作用し抗癌剤耐性の獲得や分子標的治療薬の感受性に重要な役割を持つことが示唆されている。これらの知見をもとに、癌における HOXB9 発現による EMT を介した抗癌剤耐性獲得と分子標的治療薬の感受性メカニズムを明らかにすることによって、癌治療における個別化治療に対するバイオマーカーの確立を目指し、臨床への応用を試みることを目的として本研究を立案した。

【方法】 膵癌細胞株において siHOXB9 を用いて HOXB9 をノックダウンし、EMT marker の変化、

TGF β signature の変化、StemCell marker (CD44・CD133) の変化、抗癌剤耐性の変化 (Gemcitabine・Nab-Paclitaxel) を検討した。

【結果】 膵癌細胞株における HOXB9 ノックダウンにより

- ① EMT marker である E-Cadherin は上昇し、Vimentin や Fibronectin は減少を認めた。
- ② TGF β signature はすべて減少を認めた。
- ③ CD44+/CD133+ population はすべて減少を認めた。
- ④ Gemcitabine、NabPaclitaxel に対する感受性は、上昇を認めた。

【結語】 膵癌において HOXB9 は TGF β 経路を介して EMT メカニズムと Cancer Stem Cell に関与していることが考えられ、その結果として抗癌剤感受性に関わっている可能性が示唆された。

なお、本研究は令和元年度東京医科大学研究助成金による研究です。

10.

骨髄移植によるマウス生殖器官への影響

(医学部医学科4年)

○高橋 達彦

(人体構造学分野)

永堀 健太、呉 曦、倉升 三幸
表原 拓也、宮宗 秀伸、李 忠連
河田 晋一、小川 夕輝、伊藤 正裕

がん治療には抗がん剤投与及び放射線療法が一般的に用いられるが、これらの治療法は、特に若年患者に対し、生殖機能障害を引き起こすことがよく知られている。また、抗がん剤や放射線治療による骨髄抑制後に行われる「骨髄移植」が男性患者を不妊にする要因のひとつであるとの報告が散見される。これは、抗がん治療により免疫能と生殖能が低下した男性患者の体内で移植された免疫細胞が graft versus host (GVH) 反応を引き起こして生殖機能障害を増悪または助長している可能性を示唆しているが、これを検証した報告はない。

本研究では、マウスを用いてドナー♀免疫細胞をレシピエント♂に移植すると in vivo で何らかの GVH 様反応が雄性生殖器に惹起されるものと予想し解析を行った。

実験動物は8週齢のICRマウスを用い、無処置のNormal群、シクロフォスアミドを単回投与したCY群、シクロフォスアミド投与2日後に同性骨髄細胞を移植した♂→♂群および異性骨髄細胞を移植した♀→♂群の4群を作成した。そして、シクロフォスアミド投与後40日目、60日目および120日目に雄性生殖器をサンプリングし、解析を行った。結果として、Normal群、CY群、♂→♂群では組織変化は認められなかった。一方、♀→♂群においては、精巣上体と前立腺周囲に多少のリンパ球浸潤が起り、尿道球腺がシスト様に組織変化していることが観察された。特に、副性器である包皮腺ではマクロファージ、CD4+T細胞、CD8+T細胞やB細胞をはじめとする炎症細胞が多く認められ、経時的に腺細胞が脱落していった。包皮腺はフェロモンを分泌する器官として注目されており、発情促進効果など生殖行動の誘発に大きく関与していることが知られている。本研究において♀→♂に免疫細胞を移植した場合、♀リンパ球によるGVH反応が包皮腺に最も強く誘導されたと考えられる。

11.

精巣への物理的刺激による精細管から精巣網の組織学的変化

(医学部医学科4年)

○清水 希来、金澤 優太

(人体構造学)

表原 拓也、倉升 三幸、呉 曦
小川 夕輝、永堀 健太、河田 晋一
宮宗 秀伸、李 忠連、伊藤 正裕

【緒言】 精子は精巣の精細管で作られた後、精巣輸出管を通して精巣上体管へと運ばれる。精巣輸出管を結紮すると精細管内の圧力が上がり、精巣網の拡張や精子形成障害が生じることから、管内圧力が精細管から精巣網への流れや精子形成に重要であると考えられる。本研究では、① 精巣の引き出し→② 精巣輸出管切断/未切断→③ 精巣の陰嚢への押し戻し、という結紮以外の物理的刺激により精細管内の圧力変化が生じた場合、精巣内にどのような組織学的変化が起こるかを検討した。

【材料と方法】 10週齢の雄マウスを開腹して引き出した精巣と精巣上体において、両者をつなぐ精巣