

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	服部 彬
論文担当者	主査 黒田 悦史
	副査 馬淵 誠士
	副査 新崎 信一郎
学位論文名	乳癌におけるエリブリン耐性克服の新規戦略としてのインターロイキン-6 標的化 Targeting interleukin-6 as a novel strategy to overcome eribulin resistance in breast cancer
<p style="text-align: center;">論文審査の結果の要旨</p> <p>乳癌は女性に最も多い悪性腫瘍であり、進行再発例における予後改善は臨床上の重要な課題である。本研究は、進行再発乳癌治療において臨床的意義の高い微小管阻害薬エリブリンの耐性獲得機構に着目し、血清 IL-6 高値が予後不良因子であるという申請者らの先行研究を背景として、その分子基盤と治療標的としての可能性を検討した研究である。エリブリン耐性は臨床上大きな課題である一方、その機序は十分に解明されておらず、本研究テーマの設定は妥当かつ意義深いと考えられる。</p> <p>申請者は、乳癌細胞株においてエリブリン耐性株を樹立し、RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析から、IL-6-JAK-STAT 経路が耐性株で特異的に活性化されることを明らかにした。一方、ドキシソルビシン耐性株では同様の変化が認められなかったことから、この IL-6-JAK-STAT 経路の活性化がエリブリン耐性に選択的である可能性を示した。また、IL-6 受容体阻害薬トシリズマブとの併用により、in vitro では一部の細胞株で腫瘍増殖抑制が認められ、さらに in vivo の患者由来 PDX モデルでは明確な生存期間延長効果が得られ、耐性克服の実証的根拠が示された。</p> <p>以上より、本研究はエリブリン耐性における IL-6 の重要性を分子レベルで明らかにするとともに、既存の臨床使用薬を応用した新たな治療戦略を提示した点で、学術的・臨床的意義が高い。本研究は、乳癌の進行再発例における予後改善に資する将来性を有するものであり、学位論文に値する研究成果であると判断した。</p>	