

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	秋野 幸
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 悪性黒色腫における BRAF/MEK 阻害薬の免疫学的影響
	掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2025； 53： 23-36
	主査 立石 敬介
	副査 榎本 武治
	副査 伊澤 直樹
[論文の要旨・価値] <背景>日本人悪性黒色腫の 20-30%に BRAF 遺伝子変異を認め、BRAF と下流の MEK の阻害薬の併用療法が行われている。臨床上の有害事象として、発熱と炎症反応が問題となるが機序は未解明である。本研究は BRAF/MEK 阻害薬が発熱などの炎症を起こすメカニズムの探索を目的とし、臨床データ上で本治療と炎症性マーカーの関連の検討を行うとともに、ヒトおよびマウスリンパ球を用いた分子学的実験による検討を行った。<方法・対象>対象は 2016 年 6 月から 2025 年 3 月に当院で BRAF/MEK 阻害薬である dabrafenib+trametinib (DT) または encorafenib+binimetinib (EB) を投与された悪性黒色腫 14 例である。その治療開始前と開始後 1、2、4 週の血液データを解析した。またマウス脾臓リンパ球と健常ヒトリンパ球に BRAF/MEK 阻害薬を添加し、網羅的発現プロファイルの変化を解析した。さらに培養上清の ELISA で 4 種類の炎症性サイトカイン濃度を検討した。<結果>治療例では投与後 2 週をピークに CRP が上昇し、リンパ球数も治療後 1 週には有意に上昇したことから、BRAF/MEK 阻害薬による炎症反応を示唆した。In vitro での BRAF/MEK 阻害薬添加前後の RNAsequence では、マウスリンパ球で IL-6、IL-18、ヒトリンパ球で IL-6 受容体、TLR4 の増加がみられ、また共通して炎症性サイトカインと関連する分子群 CXCL16、GADD45B、PIK3CG が上昇した。一方炎症にしばしば関わる TNF-α は低下していた。ELISA でもリンパ球の TNF-α 産生は阻害薬投与で減少した。IL-6 はわずかに低下、IL-10 は増加したが、いずれも有意差はなく、IL-4 は全例で検出限界未満であった。<考察>リンパ球を用いた発現解析からは、マウスとヒトリンパ球でいずれも IL-6 関連遺伝子が上昇し、この経路が本阻害薬の炎症反応に関与する可能性を実験的に初めて見出した。一方で主要な炎症メディエーターとして知られる TNF-α はマウス・ヒトともに発現が低下し、BRAF/MEK 阻害薬による炎症に TNF-α は関与が低いと考えられた。<結論>本研究は BRAF/MEK 阻害薬による臨床上の課題である炎症反応に対して IL-6 経路が関与する可能性を網羅的発現解析の観点から分子学的に初めて明らかにした。	
[審査概要] 審査では、臨床コホートの詳細についての質問、本治療の効果と有害事象である炎症反応との関連についての質問、in vitro での網羅的発現解析を行う上での実験条件や解析手法上の質問などがなされた。発表者はいずれの質問にも自らの意見を述べ明確に答えることができた。また今回の知見である IL6 については、その阻害による炎症反応抑制の可能性について議論した。症例報告レベルでは IL6 阻害が有効であったとの一例報告があるとのことから、今後の臨床上の IL6 阻害の有効性の検討についての前向きな展望も述べられた。	
最終試験結果の要旨	
[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 本研究については発表者が主体的に行ったこと、研究能力が十分であることが確認された。研究結果に対する考察力についても質疑応答での十分な説明からも確認された。英語読解力は指定された英文文献の抄録を和訳することにより評価され、英語の発音も流暢で、十分な読解力もあると判断された。	