

氏名	光井 洋介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6040号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Upregulation of mobility in pancreatic cancer cells by secreted S100A11 through activation of surrounding fibroblasts (分泌性S100A11が加速する膵がん転移への間質線維芽細胞の役割の解明)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 吉野 正 准教授 寶田剛志

学位論文内容の要旨

がんの進展には様々な要素が関与しており、近年、がん細胞の増殖・浸潤や転移などにがん周囲の間質が積極的に関与していることが明らかにされている。がんの病態解明、新たな診断治療法の開発を行ううえでも、間質の役割を理解することは重要である。特に膵臓がんは、その周囲に存在する豊富な線維性間質を特徴としている。がん細胞とその周囲に存在するがん関連線維芽細胞との相互作用は、がんの浸潤・転移に重要な役割を持っているとされているが、その詳細は明らかではない。

今回、我々は膵臓がん細胞と癌関連線維芽細胞におけるクロストークががんの進展に関与するメカニズムの一部を解明した。すい臓がん細胞は S100A11 を分泌し、線維芽細胞にはそのレセプターである RAGE が豊富であることは過去の研究により同定されている。今回の研究により、すい臓がん細胞から分泌された S100A11 が、がん関連線維芽細胞の RAGE に作用し、その下流である TPL2 を介し、PGE2 を分泌することを同定した。さらに、その PGE2 がすい臓がん細胞に作用することで、がんの浸潤・転移に関与していることを見出した。

論文審査結果の要旨

膵臓癌は最も予後不良の悪性疾患の一つであり、膵癌細胞の増殖・浸潤や転移にはがん周囲の間質が関与していることが知られている。本研究は、膵癌細胞とがん関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast; CAF) のクロストークにおいて、膵癌細胞が分泌する S100A11 タンパク質とそのレセプターである RAGE 分子のシグナル伝達の重要性を明らかにした基礎研究である。

膵癌細胞から分泌される S100A11 は周囲の線維芽細胞の RAGE を介して下流の MAPKKK である TPL2 を誘導し、さらに COX2 から強力な化学誘因脂肪酸である PGE2 を産生することで膵癌細胞の遊走能と浸潤能を活性化した。In vivo においては、線維芽細胞を同時投与することで膵癌細胞の増殖は促進され、RAGE 阻害剤 (exRAGE-Fc) を投与することで抑制されたことから、S100A11 から RAGE へのシグナル伝達は膵癌の悪性化に関与している可能性が示された。

委員からは、CAF の同定方法や使用した線維芽細胞の由来を明確にすべきとの指摘があった。また、in vivo でマウスの線維芽細胞の影響などは組織で確認すべきではないかとの質問がなされ、今後検討していくとの回答であった。

本研究は、膵癌微小環境において、S100A11 と RAGE のクロストークの分子機構の一端を明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。