

氏名 李 云成
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 7091 号
学位授与の日付 2024 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 Senescent Fibroblasts Potentiate Peritoneal Metastasis of Diffuse-type Gastric Cancer Cells via IL-8-mediated Crosstalk
(老化線維芽細胞は IL-8 のクロストークを介し、びまん性胃癌細胞の腹膜転移を促進する)

論文審査委員 教授 阪口政清 教授 堀田勝幸 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

びまん性胃癌はしばしば発見時点で腹膜播種を認め、予後不良である。びまん性胃癌が介する腹膜転移の機序は十分に理解されていない。びまん性胃癌は豊富な間質を特徴とし、筋線維芽細胞や老化線維芽細胞を含む多種類の癌関連線維芽細胞が、腫瘍の進行で重要な役割を果たしている。本研究では胃癌細胞によって誘導される線維芽細胞の種類と、びまん性胃癌の腹膜転移における老化線維芽細胞の役割について検討した。癌関連線維芽細胞の誘導には、びまん性胃癌細胞 (KATOIII、NUGC-4) と腸型胃癌細胞 (MKN-7、N87) を使用した。びまん性胃癌は IL-8 を分泌することにより、p16 陽性老化線維芽細胞を誘導し、さらに老化線維芽細胞からも IL-8 を放出し、びまん性胃癌細胞の遊走を促進した。In vivo では老化線維芽細胞がびまん性胃癌細胞の腹膜転移を促進することが示され、IL-8 受容体拮抗薬の投与によって抑制された。p16 および IL-8 の発現は、びまん性胃癌患者の予後不良と関連する可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究はびまん性胃がんを対象に、がんの腹膜転移におけるがん細胞と線維芽細胞の相互作用について検討を深めたものである。がん細胞と接触する線維芽細胞として、筋線維芽細胞がこれまで注目されていたが、近年、老化線維芽細胞の重要性にも目を向けられている。そこで、本研究ではびまん性胃がんの腹膜転移の加速に老化線維芽細胞が関与するかどうか、関与するとすればその意義はどのようなものか、そのメカニズムはどのようなものか、について検討するものとした。

研究から、びまん性胃がんでは老化線維芽細胞数が増加していることが判明した。この増加は、がん細胞が出す IL-8 によることが判明した。興味深いことに、IL-8 は老化線維芽細胞からも過剰に放出されるようになり、これががん細胞に作用して転移を促進していることが判明した。In vivo では IL-8-受容体の連携を阻害する薬剤で見事にがんの腹膜転移が抑制されることが示され、学術のみならず臨床応用への将来性のある研究成果であると評価するに至った。

審査委員からは、老化線維芽細胞はがん増大につれどのような運命をたどるのか、p16 の局在が細胞質にも見られるのはなぜか、IL-8 標的阻害剤としてどうして受容体側の阻害剤を使用したのか、IL-8 阻害剤の臨床応用の可能性について、IL-8 による老化の本態はどのようなものか、など多くの質問があったが、研究者のこれまでの独自の研究成果や予備的研究成果、そして論文等収集情報から、すべての質問に説得力をもった説明がなされた。

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。