

氏 名	田中 啓祥		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	統合科学		
学位授与番号	博乙第	4 5 6 1	号
学位授与の日付	2 0 2 4 年 9 月 2 5 日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)		
学位論文の題目	Establishment and Analysis of Novel In Vitro 3D Cell Culture Models of the Fibrotic Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer (線維化を伴う膵がん微小環境の立体培養法による新規 in vitro モデルの構築と解析)		
論文審査委員	教授 松尾 俊彦	教授 渡邊 豊彦	教授 松本 卓也
学位論文内容の要旨			
Chapter 1. General introduction A general overview of pancreatic cancer is given with a particular emphasis on fibrosis. Chapter 2. Establishment and analysis of a novel <i>in vitro</i> 3D cell culture model of the fibrotic tumor microenvironment in pancreatic cancer that recapitulates the clinically observed “thickness” of fibrotic tissue A novel 3D cell culture model recapitulating the clinically observed “thickness” of fibrotic tissue is established and analyzed. The model recapitulates aberrant extracellular matrix remodeling by fibroblasts derived from human pancreatic cancer compared to healthy fibroblasts, and analyses of signaling pathways responsible reveals a role of transforming growth factor-β (TGFβ) signaling through Rho-associated kinase (ROCK). Chapter 3. Establishment and analysis of a novel <i>in vitro</i> 3D cell culture model of the fibrotic tumor microenvironment in pancreatic cancer that recapitulates the clinically observed “proportion” of fibrotic tissue A novel 3D cell culture model recapitulating the clinically observed “proportion” of fibrotic tissue is established and analyzed. The model recapitulates abnormal myofibroblastic differentiation of fibroblasts when co-cultured with pancreatic cancer cells. Analyses of signaling pathways responsible reveals that the coordinated activation of the TGFβ signaling pathway transcription factors SMAD2/3 as well as the transcriptional regulator Yes-associated protein (YAP) is required for myofibroblastic differentiation. Chapter 4. Analysis of signaling mechanisms driving fibrosis in pancreatic cancer and the identification of potential therapeutic targets The 3D cell culture models established and characterized in Chapters 2 and 3 are utilized to demonstrate that targeting of TGFβ/ROCK2/YAP signaling axis normalizes aberrant ECM remodeling and concomitantly improves macromolecular delivery through fibrotic tissues. Chapter 5. Discussion and future directions Results from Chapters 2-4, as well as current limitations and future directions of research are discussed.			

論文審査結果の要旨

本学位論文は、学位論文提出者による複数の既報論文に基づき構成された内容で、ナノメディシンが膵臓がん（PDAC）に対して有効であるためには、線維化バリアを克服することが必要であり、その方法として、線維化間質について、間質の削減、間質のリプログラミング、線維芽細胞の代謝の標的化、あるいはECMの異常の標的化によって治療的に改変される可能性があることを示した内容であった。これまで、PDACにおける線維化を標的とすることは、当初予期されていたよりも困難であることが判明しているが、本研究を含め、線維芽細胞および間質の生物学に対する理解が深まれば、PDAC TMEにおけるナノメディシンの浸透に対する線維化の障害を改善するための新たな治療戦略がもたらされることが期待される内容であった。

学位論文の内容は、既報論文に加えて、より一般的な読者に向けた十分な導入内容と、複数の既報論文を通じた考察と将来展望が述べられており、十分なものと認められた。また、発表、質疑応答とも水準を超える内容であった。

以上から、学位授与に十分にふさわしい内容であると考えられた。