

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小林 大貴

論 文 題 目

The Roles of Cancer-Associated Fibroblasts in Colorectal Carcinogenesis

(大腸癌発癌における癌関連線維芽細胞の役割)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

門松 健治

委員

名古屋大学教授

近藤 豊

委員

アデレード大学准教授

TANIA CROTTI

委員

京都大学教授

藤田 恭之

委員

金沢医科大学教授

清川 悦子

指導教授

名古屋大学教授

榎本 篤

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

癌関連線維芽細胞 (CAF) は、腫瘍微小環境の重要な構成因子であり、多様な細胞集団から成り立っている。しかしながら CAF の多様性や起源については理解が十分ではない。本学位論文は、①GREM1 陽性癌促進性 CAF と ISLR 陽性癌抑制性 CAF が、骨形成因子を介して大腸癌の進行を制御することを明らかにした。また、アデノ随伴ウイルスを用いて、肝細胞に ISLR を発現させることにより、大腸癌の肝転移が抑えられる可能性を示した。また、②大腸癌 CAF の多くは、レプチン受容体 (Lepr) 系統陽性の大腸線維芽細胞に由来することを明らかにした。これらの Lepr 系統陽性 CAF は、MCAM を発現することを見出した。MCAM は、腫瘍へマクロファージの集積を促進し、大腸癌を進行させることを発見した。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 大腸癌組織の 1 細胞解析によると、GREM1 陽性 CAF と MCAM 陽性 CAF は、いずれも ACTA2 陽性であるが、異なる細胞集団であった。GREM1 と MCAM は、それぞれ筋線維芽細胞様 CAF と周皮細胞様 CAF で高い発現が見られた。
2. GREM1 と ISLR の異なる発現レベルを誘導する因子として、TGF- β を同定した。腫瘍微小環境において TGF- β の濃度勾配が存在し、これにより GREM1 と ISLR の位置的に異なる発現レベルが誘導されているのではないかと推定した。
3. 肝臓転移巣における GREM1 陽性 CAF が、原発巣から血液を循環して転移巣に移動した線維芽細胞に由来する可能性については十分な検討は行われていない。これを検証するためには、蛍光タンパクを過剰発現する線維芽細胞と癌細胞を大腸に同所性共移植を行い、大腸癌が肝転移を示した際に、肝臓転移巣における GREM1 陽性 CAF が蛍光タンパクを発現していることを確認する必要がある。
4. 近年の 1 細胞解析により、筋線維芽細胞性 CAF・炎症性 CAF・抗原提示性 CAF など様々な CAF の分類が提唱されている。
5. CAF は複数の起源細胞を有することから、異なる起源細胞から異なる表現系を有する CAF が生み出されるのではないかと推定する。また、CAF の表現系の相違は、CAF の活性化状態の相違を反映している可能性もあり、TGF- β で強く活性化した CAF と活性化の程度の弱い CAF が共存する可能性も考えている。
6. 現在のところ、特定の CAF が除去された際の代償メカニズムについては明らかではない。マウス腺癌においては、ACTA2 陽性 CAF の除去によって癌が促進することは報告されているが、特定の CAF を除去した際に、除去された CAF が他の細胞集団から補填されるかは不明である。今後検討すべき重要なテーマである。

本研究は、大腸癌進行における CAF の意義を確立する上で、重要な知見を提供した。以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小林 大貴
試験担当者	主査 門松 健治		副査 ₁ 近藤 豊	
	副査 ₂ TANIA CROTTI		副査 ₃ 藤田 恭之	
	副査 ₄ 清川 悦子		指導教授 榎本 篤	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. GREM1 陽性癌関連線維芽細胞(CAF)と MCAM 陽性 CAF が異なる可能性について 2. GREM1 陽性 CAF と ISLR 陽性 CAF の位置的な違いを引き起こす因子について 3. 原発巣から肝臓転移巣に血流を介して移動する循環腫瘍細胞に伴いながら、GREM1 陽性 CAF が転移巣に移動する可能性について 4. 現在のところ提唱されている CAF の亜分類について 5. 正常組織に存在する線維芽細胞が多様な CAF を生み出すメカニズムについて 6. 特定の CAF が無くなった時にそれが代償される可能性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				