

## 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 長谷部 圭史

論 文 題 目

Trefoil factor family 2 inhibits cholangiocarcinogenesis by  
regulating the PTEN pathway in mice

(TFF2 は PTEN 経路の活性化を介して胆管癌発生を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺泰弘

名古屋大学教授

委員

安藤雄一

名古屋大学教授

委員

碓氷章彦

名古屋大学教授

指導教授

江畑智希

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、Trefoil factor family 2(TFF2)の胆管癌に対する腫瘍抑制因子としての機能をヒト胆管癌切除標本とヒト細胞株、マウスモデルを用いて評価した。ヒト標本では、TFF2の発現が胆管癌の前癌病変である BilIN や一部の胆管癌に TFF2の発現を認めた。ヒト培養胆管癌細胞に TFF2を導入し、その影響を調べることで、TFF2が胆管癌細胞において、増殖・浸潤を抑制する作用をしていることを明らかにした。また癌抑制因子である PTEN を活性化することによって、その効果を示すことを明らかにした。さらに、KRAS ノックインマウスに、TFF2 遺伝子をノックアウトすることで、BilIN が高頻度に発生するようになること、また実際に胆管癌が発生することを示した。これらの結果より、TFF2が胆管癌発生を抑制していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.TFF2 は消化管上皮に、特に胃粘膜で発現がみられるペプチドであり、胃粘膜を障害から保護し、粘膜層を安定化させ、上皮の治癒に影響を与えているとされている。また正常時は発現がみられない部位の細胞においても、なんらかの刺激が加わることで、TFF2 の発現が認められることが報告されている。具体的には消化管以外でも、例えば喘息の気道上皮でも TFF2 が増加し上皮の保護をしているとされる。つまり TFF2 は全身のさまざまな細胞において障害から保護する役割をしていることが示唆される。その結果として、腫瘍化の抑制をしていると想定される。

2.胆管上皮には通常 TFF2 は発現がみられないが、前癌病変である BilIN において発現が十分に認められ、さらに胆管癌においては高分化な癌において発現が多く、低分化な癌では発現が少ないことが示された。これは TFF2 が存在することで分化度が低くなることを抑制している可能性を示唆していると考えられる。

3.人工的に分解されにくくした TFF2 が結腸癌の成長と発達を効果的に抑制するという研究結果も報告されており、実際に治療に役立つ可能性も示唆されている。TFF2 は全身のさまざまな細胞で発現しており、また骨髄や脾臓、胸腺など免疫系の細胞にも多く存在し、TFF2 が全身の免疫応答を調節していることも示唆されている。悪性腫瘍において免疫療法が注目されており、TFF2 単独投与に加え、免疫チェックポイント阻害剤と TFF2 投与を組み合わせることで、胆管癌治療の新しいアプローチとしての可能性を示唆している。

本研究は、胆管癌における TFF2 の機能を明らかにし、TFF2 を臨床応用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	長谷部圭史
試験担当者	主査	小寺泰弘	副査 <sub>1</sub>	安藤雄一
	副査 <sub>2</sub>	碓氷章彦	指導教授	江畑智希
(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"><li>1. Trefoil factor family 2 (TFF2) の生体としての役割について</li><li>2. 胆管癌におけるTFF2の発現の割合について</li><li>3. TFF2の臨床応用について</li></ol> <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、腫瘍外科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>				