

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 飯田 忠

論 文 題 目

Pharmacologic conversion of cancer-associated fibroblasts  
from a protumor phenotype to an antitumor phenotype improves  
the sensitivity of pancreatic cancer to chemotherapeutics  
(癌関連線維芽細胞における腫瘍促進性から腫瘍抑制性への  
形質変換は膵臓癌の化学療法に対する感受性を改善させる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 江畑 智希  
名古屋大学教授

委員 安藤 雄一  
名古屋大学教授

委員 近藤 豊  
名古屋大学教授

指導教授 川嶋 啓揮

## 論文審査の結果の要旨

今回、癌抑制性 CAF のマーカーであり機能分子である Meflin を CAF に発現誘導することで膵癌における化学療法への感受性を改善させることを明らかにした。そこで次に、Meflin の発現を上昇させる物質の探索を目的として化合物ライブラリーのスクリーニングを施行したところ、合成レチノイド AM80 を同定した。膵癌マウスモデルを用い AM80 と抗癌剤を併用したところ、抗癌剤単独に比較して顕著な抗腫瘍効果を示した。また AM80 投与後の腫瘍を観察したところ、Meflin 陽性 CAF の増加、コラーゲンの架橋の抑制、組織軟化、腫瘍血管の拡張に伴って腫瘍内抗癌剤濃度の上昇が認められた。これらの効果は Meflin 欠損マウスではみられなかったことから、AM80 が CAF における Meflin の発現の増強を介して抗癌剤のドラッグデリバリーを改善す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,癌関連線維芽細胞の起源に関しては組織常在の線維芽細胞に加えて骨髄から間葉系幹細胞が動員され分化するという報告がある。Meflin の発現は、正常な膵臓では組織常在の線維芽細胞に相当する PSC に特異的に発現が認められている。また間葉系幹細胞にも Meflin の発現は認められていることから、由来を特定するマーカーにはならないと考えている。
- 2,本論文で行った核内受容体ライブラリーのスクリーニングでは、ヒト膵癌の癌関連線維芽細胞とマウス間葉系幹細胞の二種類の細胞を用いて行った。結果、ビタミンD以上に Meflin の発現を上昇させる薬剤がそれぞれの細胞で数十種類候補物質を同定できたが、この二種類の細胞で共通して上昇させる薬剤が AM580 だった。さらにこの構造異性体である AM80 は AM580 と同等に Meflin の発現を上昇させることを、この二種類の細胞だけでなくヒト皮膚線維芽細胞も使用し確認している。本論文では、臨床の応用のしやすさの観点で AM80 に着目して研究を進めた。
- 3,AM80 が癌細胞に対する増殖抑制効果を示すことが既報にある。ただ本論文で使用したマウス膵癌細胞株 (mT5) に対して、WST-1assay を用いた実験では増殖抑制効果は認めておらず細胞腫によって反応は異なる可能性がある。さらに他の細胞に関しても追加実験を行ったところ AM80 投与群において免疫細胞の極性の変化が認められており今後さらに検証する予定である。

本研究は、間質を標的にした新たな膵癌の治療法を確立する上で、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	飯田 忠
試験担当者	主査	江畑 智希	副査 <sub>1</sub>	安藤 雄一
	副査 <sub>2</sub>	近藤 豊	指導教授	川嶋 啓揮
(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. Meflinの発現とCAFの起源について</li><li>2. 核内受容体リガンドライブラリーを用いたスクリーニングにおいて最終的にAM80を選択した経緯について</li><li>3. AM80の投与によりCAF以外の細胞も変化している可能性について</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、消化器内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>				