

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 水谷 泰之

論 文 題 目

Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis

(Meflin 陽性癌関連線維芽細胞は膵癌において発癌を抑制する)

論文審査担当者

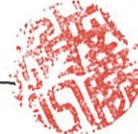
名古屋大学教授

主 査 委員

西川 増壽 


名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘  

名古屋大学教授

指導教授

藤 成 亮 

論文審査の結果の要旨



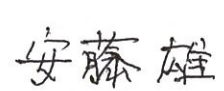

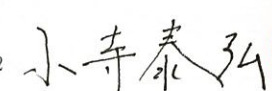

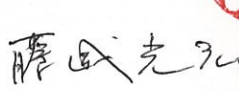

別紙 1 - 2

がん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; 以下 CAF) はがん促進性因子と考えられてきた。しかしながら膵癌自然発症モデルマウスを用いた研究、あるいは近年の CAF 標的薬の臨床治験の失敗から、最近では「がん促進性 CAF」に加えて「がん抑制性 CAF」も多数存在する可能性が示唆されてきた。がん抑制性 CAF の本態は長らく不明であったが、我々は世界に先駆けてその特異的分子マーカー Meflin を同定した。さらに、レポーターマウスを用いた細胞系譜解析により、癌の進行に伴って、がん抑制性 CAF はがん促進性 CAF に形質転換することも明らかにした。抑制のメカニズムとしてメフリンは間質におけるコラーゲンの配向を変化させることで腫瘍の進展を調節していることを発見した。現在、がん促進性 CAF をがん抑制性 CAF に変換する新規治療法の開発が期待されているが、本研究はそのための基盤を提供するものと考えられる。

1. Meflin の発現は、環境 (基質) の硬さ、TGF- β シグナル、虚血、加齢、細胞の継代などの因子によって顕著に低下する。これらの因子は α SMA 発現を亢進させる。また Meflin の発現を上げる因子としてビタミン D やビタミン A があるが、これらは α SMA を下げる作用を持つ。加えて、Meflin も BMP7 を介して α SMA を下げる作用を持つ。以上より両者は逆相関の関係を持つと考えられる。
2. 細胞系譜追跡実験により癌の進行中に Meflin 陽性がん抑制性 CAF から α -SMA 陽性 (Meflin 陰性) がん促進性 CAF への形質転換 (がん細胞に対して促進性から抑制性への寝返り現象) がみられることを見いだした。これは、裏返すとがん促進性 CAF からがん抑制 CAF への変換可能性があることを示している。
3. ビタミン D が核内受容体に作用する分子であることから、同受容体のリガンドライブラリーをヒト膵がん由来 CAF を用いてスクリーニングしたところ、ビタミン D 誘導体やビタミン A 誘導体よりも 20 倍近く Meflin の発現を誘導する物質を同定した。次いでその物質はがん促進性 CAF をがん抑制性 CAF に転換することを確認した。マウス膵がん皮下移植モデルに対して、その物質と抗がん剤 (ゲムシタビン腹腔内投与) の併用療法の効果を検証したところ、ゲムシタビン単剤群に比べて有意な抗腫瘍効果を認めた。この効果は Meflin 欠損マウスでは確認できず、本併用療法の効果は CAF におけるその物質による Meflin の発現誘導を介していることが証明された。以上のように Meflin を上昇させる薬剤をスクリーニングすることで創薬につながることを確認した。

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	水谷 泰之
試験担当者	主査   副査 ₁   副査 ₂   指導教授  			
(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. αSMA陽性癌関連線維芽細胞（がん促進性）とMeflin陽性癌関連線維芽細胞（がん抑制性）においてαSMAの発現が逆相関する理由は。 2. 癌の発育とともにがん抑制性癌関連線維芽細胞はがん促進性癌関連線維芽細胞に形質転換するかどうか。 3. Meflinの発現を上昇させる、すなわちがん促進性癌関連線維芽細胞をがん抑制性癌関連線維芽細胞に戻す（初期化）するという現象はがんの新規治療法開発につながるかどうか。 <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>				