

医甲様式 2

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域消化器外科学教育研究分野 氏名 吉田 枝里		
指導教授氏名	袴田 健一		
論文審査担当者	主査 水上 浩哉 副査 伊東 健 副査 大山 力		

(論文題目) Antitumor effects of the hyaluronan inhibitor, 4-methylumbellifliferone, on pancreatic cancer (4-メチルウンベリフェロンの膵癌に対する抗腫瘍効果)

(論文審査の要旨)

膵癌は癌腫の中でも最も予後が悪い癌の一つである。近年、組織間質が膵癌細胞に有利な微小環境の構築に関与していることが解明されてきている。その間質の構成成分にヒアルロン酸(HA)がある。HAは細胞外マトリックスの主要な構成成分であり、癌細胞の増殖、浸潤、転移活性を高めることが知られている。HA合成阻害剤である 4-methylumbellifliferone (MU) を抗癌剤と併用すると抗腫瘍効果が増すが、その機序は未だ明らかになっていない。そこで今回、MUによる膵癌細胞及び細胞外マトリックスへの影響を検討した。

ヒト膵癌細胞株 MIA Paca-2 細胞を用いた。赤血球排除試験により細胞外マトリックスを可視化した。さらに、HA結合蛋白質を用いた免疫染色で HA を可視化、ELISA で定量化した。細胞増殖は血球計算板により定量化した。さらに、C.B17/lcr-scid マウスの左背部皮下に 4×10^6 個の MIA Paca-2 細胞を接種した。MU投与による腫瘍体積の変化を経時的に検討した。摘出した腫瘍における HA の定量、免疫染色、電子顕微鏡による HA の病理学的観察を行った。

MU投与により、赤血球排除試験、HA免疫染色による細胞周囲 HA の減弱が病理学的に、ELISAによる HA 量の減少が濃度依存性に確認された。さらに、MUにより細胞増殖能の抑制が認められた。MIA Paca-2 細胞のマウス皮下移植では、MUにより腫瘍体積の有意な減少が認められた。移植された腫瘍組織においても、HAの減少、細胞間質の菲薄化が認められた。

今回の研究により、MUによる HAを中心とした細胞外マトリックスの制御に基づく膵癌細胞の増殖抑制効果が明らかになった。膵癌の新規発症、進展機序の解明および新規治療法の確立につながる可能性から新規性、有用性も妥当であり、学位授与に値する。

公表雑誌等名	Oncology Letters (掲載時期未定) に採択
--------	-------------------------------