

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 長瀬 勇人
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 下田 浩 副 査 黒瀬 顕 副 査 佐藤 温
<p>(論文題目)</p> <p>4-Methylumbelliferone Suppresses Hyaluronan Synthesis and Tumor Progression in SCID Mice Intra-Abdominally Inoculated With Pancreatic Cancer Cells (膵癌細胞腹腔内投与マウスにおける 4-メチルウンベリフェロンのヒアルロン酸合成抑制作用および抗腫瘍効果)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>膵癌は化学療法の奏効率が低い予後不良な疾患であり、腫瘍間質の線維形成がその一因として知られている。特にヒアルロン酸 (HA) は腫瘍の進展と薬剤抵抗性に関与し、その受容体 CD44 は膵癌幹細胞マーカーとして知られている。4-methylumbelliferon (MU) は HA 合成阻害作用を有し、膵癌を含む様々な癌腫に対する腫瘍効果が報告されているが、その作用機序はまだ明らかではない。本研究で申請者はヒト膵癌細胞 (MIA Paca-2) およびヒト膵癌細胞腹腔内投与マウスにおける MU の抗腫瘍効果と作用機序について検討し、以下の成果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> MU は <i>in vitro</i> 実験において膵癌細胞周囲の HA を含む細胞外マトリクス構造を有意に減少させたが、膵癌細胞の HA 合成酵素 (HAS3) の発現は亢進していた。さらに、MU は膵癌細胞の増殖能、移動能、浸潤能を有意に抑制し、癌細胞のアポトーシスを有意に亢進させた。 フローサイトメトリー解析ではほぼすべての膵癌細胞が CD44 を発現し、MU との結合能を有していたが、MU の投与はこれらに影響を与えなかった。また、<i>in vitro</i> 実験において癌細胞への CD44 抗体投与は癌細胞の増殖能と移動能を有意に抑制した。 膵癌細胞腹腔内投与マウスは全例が HA を豊富に含む腫瘍を形成したが、MU 投与により HA は有意に減少し、生存期間の延長が見られた。 <p>以上より MU は癌細胞周囲の HA を減少させ、HA (腫瘍間質) - CD44 (癌細胞) 間作用を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮し、個体の生存期間を延長すると考えられる。</p> <p>本論文は膵癌に対する抗癌剤治療の新規補助剤としての MU の有用性を実証しており、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Pancreas 46: 190-197,2017