

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 須藤 亜希子
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 佐藤 温 副 査 浅野 クリスナ 副 査 鬼島 宏
(論文題目) Increase of tumor infiltration $\gamma\delta$ T cells in pancreatic ductal adenocarcinoma through remodeling of extracellular matrix by a hyaluronan synthesis suppressor, 4-methylumbelliferone (4-メチルウンベリフェロンによる膵癌間質抑制は腫瘍浸潤 $\gamma\delta$ T 細胞を増加させる)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>膵癌の高い生物学的悪性度や免疫・薬剤抵抗性の背景として、膵癌周囲の間質増生が関与している。一方、4-methylumbelliferone(MU)は、癌間質の主要構成成分であるヒアルロン酸の合成阻害作用を有する化合物であり、抗腫瘍効果が報告されている。MUは、ヒト膵癌細胞株に対して、ヒアルロン酸合成と細胞外マトリックス形成を抑制することにより抗腫瘍効果に関与するが、免疫担当細胞に与える影響については明らかになっていない。そこで、本研究では、MUのヒアルロン酸合成抑制が免疫担当細胞の細胞障害に与える影響を検討している。方法は、培養した4種のヒト膵癌株にMU処理をし、細胞増殖能への影響、細胞外マトリックスへの影響、およびヒアルロン酸合成への影響を評価した。また、健常成人ドナーから採取した末梢単核球分画から$\gamma\delta$T細胞を培養増幅し、MU処理したヒト膵癌細胞株に添加して細胞傷害性に与える影響を検討した。そして、作成した膵癌皮下腫瘍モデルマウスにコントロール群をおき、MU経口投与2週後より腹腔内に培養増幅した$\gamma\delta$T細胞を4週投与して、腫瘍体積を経時的に計測した。摘出した腫瘍で腫瘍組織ヒアルロン酸量、CD3陽性細胞の腫瘍内への浸潤を検討した。得られた結果は以下のごとくである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 MU添加培地で培養したヒト膵癌細胞で有意な細胞増殖抑制を認め(1.0mM)、ヒアルロン酸減少、細胞外マトリックス形成抑制を認めた。 2. MU添加群に培養増幅$\gamma\delta$T細胞を加えると膵癌細胞は有意に生存率が低下した。 3. 膵癌皮下腫瘍モデルマウスにおいてはMU投与群で腫瘍体積が有意に抑制した。腫瘍組織ヒアルロン酸量は有意に低下し、腫瘍内へのCD3陽性細胞は有意に増加していた。 <p>以上より、本研究はMUの抗腫瘍効果について、ヒアルロン酸合成効果による間質抑制が免疫担当細胞の抗腫瘍効果の増強によることをはじめて明らかにした。新知見であり、臨床応用への可能性が大きく期待される研究であることから、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Pancreas 2019.2 ; 48 : 292-8