

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 内田 知顕
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 佐藤 温 副 査 青木 昌彦
(論文題目) Diabetes in Humans Activates Pancreatic Stellate Cells via RAGE in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (膵管癌において糖尿病は RAGE を介して膵星細胞を活性化する)	
(論文審査の要旨) <p>膵管癌(PDAC)は、治療が最も困難な疾患の一つである。2型糖尿病(T2D)は、PDAC 発症の危険因子であることが知られているが、詳細なメカニズムはまだ完全には解明されていない。膵星細胞(PSC)は活性化すると線維化のみならず、膵管癌の増殖、進展にも関与することが明らかとなり新たな治療標的として注目されている。終末糖化産物受容体(RAGE)は、炎症や増殖に関与する終末糖化産物(AGEs)の主要な受容体の 1 つである。そこで申請者は、T2D とメタボリックシンドローム(MS)を合併した PDAC の PSC における RAGE の役割を評価し、次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 野生型マウス(WT)に高脂肪食(HFD)を与えた WTHFD、RAGE-null マウス(RG)に HFD を与えた RGHFD を比較検討した。WTHFD では PSC の活性化マーカーである TGF-β, αSMA, collagen type 1A1, RAGE の mRNA 発現が有意に増加した。 2. WT 由来の PSC を AGEs で刺激した培養上清を用いて、ヒト膵癌細胞株 BxPC-3, AsPC-1 を培養すると間葉系細胞類似の紡錘形に形態変化した。 3. PDAC 患者で、T2D 罹病期間 3 年以上(InDM)では、MS 合併例(DMMS+)は非合併例(DMMS-)と比較して高悪性度を呈していた。PSC 活性化を示すαSMA 発現は、InDM, DMMS-, DMMS+は T2D 非合併例(nDM)と比較して有意に高値であった。 4. E-cadherin, Vimentin 発現を検討すると、InDM では nDM と比較して有意に上皮間葉転換(EMT)が進行していた。さらに DMMS+では DMMS-と比較して EMT が進行していた。 <p>以上の検討より、膵管癌(PDAC)においては、MS を伴った T2D と RAGE を介した膵星細胞(PSC)活性化による予後悪化との間に密接な関連が示された。</p> <p>本論文は、RAGE を介した膵星細胞活性化が、ヒト膵管癌の発症・進展に関与している機序の一端を解明した内容であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	International Journal of Molecular Science (2021 年 10 月公刊)