

## 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 潘 雪凱
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 黒瀬 顕 副 査 鬼島 宏 副 査 伊東 健
<p>(論文題目)</p> <p>Diabetes mellitus impacts on expression of DNA mismatch repair protein PMS2 and tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma (膵管腺癌 DNA ミスマッチ修復蛋白質 PMS2 発現と腫瘍微小環境に対する糖尿病の影響)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>ミスマッチ修復 (MMR) に関与するタンパクのうち PMS2 は酸化ストレスによって発現が低下することが知られている。そこで同じく酸化ストレスの関与が知られている 2 型糖尿病 (T2D) における PMS2 発現と腫瘍微小環境が膵管腺癌の予後に及ぼす影響について解析することを目的とした。</p> <p>膵管腺癌培養細胞を用いてグルコースおよびパルミチン酸 (PA) 刺激下で MMR の発現を調べた。また、61 例の外科的に切除された膵管腺癌症例の病理組織検体を用いて免疫組織化学的解析を行い、PMS2 と酸化ストレスマーカー 8-OHdG の発現について、さらに腫瘍微小環境として CD8 陽性 T 細胞と CD163 陽性腫瘍関連マクロファージ (TAM) の浸潤について調べ、糖尿病非合併症例 (NDM), 4 年以下の T2D 罹患症例 (short-DM), 4 年よりも長期の T2D 罹患症例 (long-DM) の三群に分けて予後を比較した。</p> <p>その結果、膵管腺癌培養細胞では PA と高濃度グルコース投与によりミトコンドリア非依存性の酸化ストレスが増強されるとともに PMS2 分解が誘導された。膵管腺癌症例の三群での比較では、CD8 陽性 T 細胞浸潤は short-DM で最も多く、TAM 浸潤は long-DM で最も多く認められた。PMS2 は NDM に比して short-DM と long-DM で低下した。8-OHdG 発現を PMS2 発現の低い症例と高い症例で比較すると前者の方がより高値を示した。膵管腺癌患者の予後は short-DM が最も良く、long-DM が最も悪かった。</p> <p>以上から、T2D の病期や脂質異常症の合併は PMS2 発現と CD8 陽性 T 細胞浸潤および TAM 浸潤に関係することによって、膵管腺癌症例の予後に影響を及ぼすと考えられる。さらにこれらの現象は免疫チェックポイント阻害薬の治療効果にも係わってくるために、膵管腺癌症例の治療上も重要な知見である。</p> <p>本研究は T2D が膵管腺癌の予後に及ぼす影響とその機序について詳細に調べたものであり、臨床応用においても極めて有益であると認められ、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	J Diabetes Investig (2023) 14: 132-144