

氏名	賀島 肇
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5888 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Cancer-associated fibroblasts (CAFs) promote the lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma (癌関連線維芽細胞は食道扁平上皮癌のリンパ節転移を促進する)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 豊岡伸一 教授 柳井広之

学位論文内容の要旨

腫瘍微小環境において、癌関連線維芽細胞(Cancer associated fibroblasts: CAFs)は癌悪性化の中心的役割を果たすと考えられている。本研究では食道扁平上皮癌において CAFs の存在が、リンパ節転移を促進し、予後不良と関連することを明らかにする。まず、食道癌患者の臨床検体を用いて、(FAP) Fibroblast activation protein 陽性の間質細胞を評価した。さらにヒトの癌細胞と線維芽細胞を用いて in vitro および in vivo で転移能の評価を行った。食道癌切除標本において間質の FAP 陽性 CAFs はリンパ節転移の数と有意な相関を示し、リンパ節転移の独立した危険因子であった。活性化された CAFs によって刺激された癌細胞は細胞間癒着を失い、遊走能および浸潤能を獲得することが示された。また同所マウスモデルを用いた実験では CAF 刺激により、食道癌細胞はより多くの転移を形成した。特にリンパ節転移は全ての症例で認められており、その頻度が有意に高いことがわかった。また、リンパ節転移数を調べると、臨床検体の解析結果と同様に、CAF 群では対照群よりもその数が多かった。FAP 陽性 CAFs の蓄積が食道扁平上皮癌のリンパ節転移を促進する可能性が示唆された。CAFs を標的とした治療は、将来の食道癌患者の転移を減らし、予後を改善することが期待できる。

論文審査結果の要旨

本研究は、食道扁平上皮癌における癌関連線維芽細胞(Cancer associated fibroblast: CAFs)とリンパ節転移、予後との関連を検証する目的で行われた。食道癌切除標本において間質の Fibroblast activation protein (FAP)陽性 CAFs はリンパ節転移数と有意な相関を示し、リンパ節転移の独立した危険因子であった。また、CAFs によって刺激された癌細胞は細胞間癒着を失い、遊走能および浸潤能を獲得することも示した。さらに、マウスモデルを用いた実験では、CAF 刺激により食道癌細胞はより多くの転移を形成し、特にリンパ節転移が著明であった。FAP 陽性 CAFs の蓄積が食道扁平上皮癌のリンパ節転移を促進する可能性を示した新規性のある研究であり、CAFs を標的とした治療が、将来的に食道癌患者の転移を減らし、予後を改善することに繋がる可能性を示した価値ある研究である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。