

氏名	栗田 和也
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6029号
学位授与の日付	令和元年9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	The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer (腫瘍関連マクロファージにより誘導された上皮間葉移行は膵臓癌腹膜において化学療法抵抗性を引き起こす)
--------	--

論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 吉野 正 准教授 山田浩司
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

腹膜播種は膵癌患者において頻度の高い転移形式である。さらに腹膜播種の進展は病状の進行を来し、治療抵抗性が強く難治である。これまで癌の進展における癌微小環境の研究が行われてきたが、腹膜播種と癌微小環境の関係は不明なままである。今回の研究では、癌微小環境の構成要因の1つである腫瘍関連マクロファージ（以下 TAM）と腹膜播種及び化学療法抵抗性への影響を調査した。膵癌手術患者から採取した腹腔洗浄液中の膵癌細胞周囲には多くの TAM が存在していた。膵癌細胞と TAM の影響を調査した *in vitro* の実験では、TAM が膵癌細胞に上皮間葉移行を誘導することにより悪性化に寄与していた。*in vivo* の実験では、TAM により皮下腫瘍モデル、腹膜播種モデルともに腫瘍増殖の促進を認めた。さらに腹膜播種モデルにおいては TAM が化学療法抵抗性を誘発することが分かった。TAM は膵癌の腹膜播種および化学療法抵抗性の促進において重要な役割を果たしていた。

論文審査結果の要旨

本研究は膵癌において癌微小環境の構成要因の一つである腫瘍関連マクロファージ (TAM) と腹膜播種、化学療法抵抗性との関連を検証する目的で行われた。膵癌手術患者から採取した腹腔洗浄液中から膵癌細胞周囲に多数の TAM が存在することを明らかにし、*in vitro* の実験で TAM が膵癌細胞の上皮化誘導を起こすことを示し、次に *in vivo* の実験から、TAM によりマウスモデルにおける腫瘍増殖促進が明らかとなり、さらに腹膜播種モデルでは TAM が化学療法抵抗性を誘発することが示された。実験も課題解決にむけて非常によく練られた計画に基づいて行われ良好な結果が導きだされている。現在、膵癌患者は増加しているが、進行期に発見されること多く、腹膜播種は病状の進行を来し、治療抵抗性が強く難治である。今回の研究で TAM が膵癌腹膜播種および化学療法抵抗性の促進に重要な役割を果たすことが示された。どのように臨床応用していくかは今後の課題であるが、膵癌進展の病態解明において有用な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。