

氏名	吉本 匡志
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 6953 号
学位授与の日付	2024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	Dual antiplatelet therapy inhibits neutrophil extracellular traps to reduce liver micrometastases of intrahepatic cholangiocarcinoma (二重抗血小板療法は好中球細胞外トラップを阻害することで、肝内胆管癌の微小肝転移を抑制する)
論文審査委員	教授 大塚基之 教授 荒木元朗 准教授 中村一文

#### 学位論文内容の要旨

癌の転移において、好中球細胞外トラップ (NETs) の関与が報告されているが、肝内胆管癌と NETs との関連はいまだ不明である。肝内胆管癌・NETs および血小板の相互作用、それらに対する抗血小板剤の効果について検討した。まず肝内胆管癌の臨床切除検体の検討で NETs が存在することを確認した。NETs の添加により肝内胆管癌細胞株の運動性および遊走能が亢進した。次いで肝内胆管癌細胞株と血小板の直接共培養により血小板が癌細胞に結合すること、それが Galectin-3 を介していることを確認した。さらに肝内胆管癌細胞、好中球の共培養で好中球に NETs が形成され、それが活性化血小板上の P-selectin を介することを確認した。最後に二重抗血小板療法 (DAPT) による血小板活性化抑制の効果により、*in vitro* では NETs 形成が抑制され、肝内胆管癌マウス肝転移モデルにおいても癌の微小転移を減少させることを示した。肝内胆管癌の転移には血小板を介した NETs が関与し、DAPT が微小肝転移を抑制する可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

癌の転移において、好中球細胞外トラップ (NETs) の関与が報告されている。この研究では、まず肝内胆管癌の臨床切除検体の検討で NETs が存在することを確認した。NETs の添加により肝内胆管癌細胞株の運動性および遊走能が亢進した。次いで肝内胆管癌細胞株と血小板の直接共培養により血小板が癌細胞に結合すること、それが Galectin-3 を介していることを確認した。さらに肝内胆管癌細胞、好中球の共培養で好中球に NETs が形成され、それが活性化血小板上の P-selectin を介することを確認した。最後に二重抗血小板療法 (DAPT) による血小板活性化抑制の効果により NETs 形成が抑制され、肝内胆管癌マウス肝転移モデルにおいても癌の微小転移を減少させることを示した。

委員からは今回の知見は癌種によって異なるのか、抗血小板薬の違いによる抑制作用の違いはあるか、胆管癌の局所の好中球浸潤と予後との相関はあるか、今回の知見のオリジナリティー等についての質問が出たが、それぞれ質問の意図に応じて十分な回答をされた。

本研究は、胆管癌の転移における癌細胞と血小板活性化と NETs との関連を示しつつ、抗血小板薬によって抗腫瘍効果が期待できる可能性があることを分子メカニズムも踏まえて明示した点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。