HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | アテローム性動脈硬化症ならびに膵癌における細胞ストレス誘導分子の発現［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 池下, 隼司 |
| Description | 配架番号：2337 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第12833号 |
| Issue Date | 2017-09-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/67438 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Shunji_Ikeshita_review.pdf, 審査の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　池下　隼司

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 主査 | 教授 | 岩永　敏彦 |
| 審査担当者 | 副査 | 教授 | 田中　伸哉 |
| | 副査 | 教授 | 松野　吉宏 |
| | 副査 | 教授 | 近藤　　亨 |

## 学 位 論 文 題 名

アテローム性動脈硬化症ならびに膵癌における細胞ストレス誘導分子の発現
（Expression of cellular stress-induced molecules in
atherosclerosis and pancreatic carcinoma）

本研究では、細胞ストレス応答の破綻と疾患との関連性を解析する目的で、アテローム性動脈硬化症ならびに膵癌における細胞ストレス誘導分子の発現に関して検討を行った。第1章ではNK細胞活性化受容体NKG2Dのリガンドの1つで細胞ストレスによって発現が誘導されるMICA/Bに関して、アテローム性動脈硬化症における発現について解析を行った。その結果、ヒトアテローム性動脈硬化症ではアテローム部分の泡沫化細胞がMICA/Bを発現しているにも関わらず、それがNKG2D陽性細胞によって適切に排除されておらず、このことが病態の進展に寄与している可能性が示された。また第2章では、活性酸素抑制作用があり癌幹細胞マーカーとしても知られるCD44v9に関して、膵癌細胞における発現パターンについて解析を行った。その結果、膵癌細胞のうち上皮系形質を有する細胞では、細胞分裂時特異的にCD44v9および多剤耐性因子MDR1の発現が劇的に亢進していることがわかった。したがって、上皮系形質を有する膵癌細胞では、細胞分裂期特異的に更なるストレス抵抗性を獲得しており、これが膵癌細胞の難治性形質の一因となっている可能性が示唆された。

本研究にかかわる学位審査では、1回目の審査に主査の岩永教授および副査の近藤教授、2回目の審査に副査の田中教授ならびに松野教授がそれぞれ審査員として参加し、2回に分けて学位審査が行われた。審査にあたり、まず副査の近藤教授から大動脈の免疫組織化学染色におけるCD68陽性細胞のうちMICA/B陽性細胞と陰性細胞の違いについて質問があった。申請者は、MICA/Bがストレス誘導性であることから、ストレスの程度の違いが考えられるが、詳細に関しては不明であると回答した。続いて、マクロファージの分化誘導効率に関して質問があり、申請者は、間接共培養およびM-CSFを用いた分化誘導法ともに、M2マクロファージマーカーであるCD163の発現強度に差はあるものの、陽性率は100%に近い旨を回答した。また、CD44v9の発現と腫瘍形成能および原発巣と転移巣での

違いについての質問があった。申請者は本研究では検討していないものの、これまでの報告で CD44v9 陽性細胞のほうが腫瘍形成能が高いこと、転移を起こしやすいこと、また実際に転移巣で高発現が観察されていることを述べた。また CD44 バリアントが生じるメカニズムに関する質問があり、申請者は、スプライシング制御因子 ESRP1 が CD44 バリアント形成に関与することが報告されているが、本研究ではその関与は確認できなかった旨を述べた。さらに、MDR1 の細胞内発現に関する質問があった。申請者は、膜タンパク質である MDR1 が細胞質に局在する明確な理由は不明であるものの、文献で報告されている MDR1 が細胞小器官にも発現することや微小管等に結合して細胞内でリサイクルされる可能性を述べた。次に、主査の岩永教授から、NKG2D 陽性細胞が認められなかった点に関して、リンパ球浸潤が豊富な検体での検討の有無に関して質問があった。申請者は検討した症例ではリンパ球浸潤が豊富なものは得られなかった旨を回答した。さらに、膵癌組織における CD44v9 の免疫染色の施行の有無に関して質問があった。申請者は、予備実験にて膵癌組織における免疫染色を施行したものの、比較的広範に CD44v9 陽性像が認められるなど評価が困難であった旨を回答した。次に副査の松野教授からアテローム形成における組織マクロファージの関与について質問がなされた。申請者は、本研究では検討していないものの、一般的に単球由来マクロファージが用いられている旨を回答した。また、アテローム性動脈硬化症を認めた大動脈検体のうち、MICA/B 陰性の症例におけるマクロファージの有無に関する質問があり、申請者は全てではないが、マクロファージが存在していたと述べた。また CD44v9 および MDR1 の発現亢進が実際に薬剤抵抗性に寄与しているかとの質問があった。申請者は、本研究では検討していないが、重要な点のため今後検討予定である旨を述べた。最後に副査の田中教授から、アテローム性動脈硬化症のステージごとの MICA/B 発現解析の検討について質問があり、申請者は症例数があまり多くはなく解析できていないと回答した。また、CD44v9 陽性細胞が stemness をもつという証明は行ったかどうか質問があった。申請者は、別の系の実験で CD44v9 陽性細胞がゲムシタビン抵抗性を獲得することを確認していると述べた。最後に、細胞周期依存的に CD44v9 および MDR1 の発現が亢進するメカニズムに関して質問があった。申請者は、CD44v 発現に関与する ESRP1 などの分子が関与する可能性が考えられるが、その解明には至っていないため、今後の検討課題としたい旨を回答した。

この論文は、アテローム性動脈硬化症および膵癌における細胞ストレス誘導分子の発現を解析することで、細胞ストレス応答の破綻が疾患の進展に与える影響およびそのメカニズムを解明することを目指している。今後は、今回得られた知見をもとに、細胞ストレス応答の破綻に関する分子機序を詳細に解析することで、新たな治療法開発へと繋がることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。