

松村 和季 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Thrombospondin-1 overexpression stimulates loss of Smad4 and accelerates malignant behavior via TGF- β signal activation in pancreatic ductal adenocarcinoma

(Thrombospondin-1 の過剰発現は膵癌における Smad4 発現低下を促進し TGF- β 活性化を介して悪性度を進展させる)

膵癌の5年相対生存率は8.5%であり、極めて予後不良な癌腫である。発見時には大半が手術不良であり、有効な化学療法も限られていることから、新たな膵癌の治療の標的となる分子の同定ならびに治療薬の開発が喫緊の課題である。膵癌は間質組織の占める割合が他の固形がんに比して大きいという特徴があり、間質の主要な構成成分であるがん関連線維芽細胞(CAFs)は多くの増殖因子やサイトカインを産生することで結合組織のリモデリングや組織の線維化を促進し、癌の進展を促進することが知られている。本研究は、腫瘍微小環境において重要な働きを担う TGF- β の活性化因子である Thrombospondin-1 (TSP-1) の膵癌進展における役割について検討したものである。

2006年から2018年に膵癌に対して根治切除を施行した196例において、TSP-1の免疫染色化学染色を行ったところ、TSP-1の間質における発現が82%の症例で認められた。TSP-1高発現群(n=69)、低発現群(n=127)の2群で比較したところ、TSP-1高発現群では無再発生存期間および全生存期間が有意に短く、TSP-1高発現群は予後不良であることが判明した。膵癌切除標本からCAFsを樹立し、TSP-1発現について正常線維芽細胞と比較検討した。その結果、TSP-1はCAFsに強く発現しており、TSP-1のノックダウンにより増殖能の低下、線維形成能の低下およびactivated stroma genesの遺伝子発現の低下が認められた。また弾性率の異なる基質上でCAFsの細胞培養を行ったところ、弾性率が高い培養条件においてTSP-1の発現が増加することが判明し、周辺組織の硬度がTSP-1発現に影響を及ぼす可能性が示された。

次にTSP-1が膵癌細胞株に及ぼす影響について検討を行ったところ、TSP-1の抑制により増殖能・浸潤能が低下すること、逆にリコンビナントTSP-1の添加により増殖能・浸潤能が上昇することが判明した。TSP-1によるリン酸化Aktやリン酸化Smad2/3の発現上昇、E-cadherinの発現低下とN-cadherinの発現上昇が認められ、TSP-1はTGF- β /Smadシグナル伝達を介して細胞の増殖能や浸潤能を制御しているものと考えられた。また癌抑制遺伝子であるSmad4もTGF- β /Smadシグナル伝達の重要な構成成分である。膵癌切除標本196例を用いてSmad4の免疫組織化学染色を行ったところ、Smad4低発現群は膵癌切除後の予後が不良であることが判明した。膵癌細胞株でSmad4をノックダウンしたところTSP-1の発現が増加した。逆にレンチウイルスベクターを用いてTSP-1を過剰発現させたところSmad4の発現低下が認められ、TSP-1とSmad4はnegative feedbackを形成するものと考えられた。TGF- β 活性化阻害ペプチドを抗癌剤と併用することにより、抗癌剤単独に比して膵癌細胞株の増殖能の有意な抑制が認められた。

審査ではTSP-1以外のTGF- β 活性化機構、TSP-1の組織発現様式、膵癌へのドラッグデリバリーシステム、各種癌腫におけるCAFの役割、TSP-2の働き、多段階発癌におけるTSP-1の関与、膵癌のステージと硬度の関係、CAFにおけるTGF- β の発現、TSP-1と臨床像の関連、膵管内乳頭粘液腫瘍(IPMN)とTSP-1の関連、他の癌腫におけるTSP-1の役割、TGF- β 活性化阻害ペプチドの臨床応用などについて様々な質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、腫瘍間質のCAFsで強く発現するTSP-1が膵癌の進展に関与していることを明らかにしたものであり、TSP-1/TGF- β パスウェイが膵癌治療の新たな分子標的となる可能性を明らかにした有意義な研究であり、学位の授与に値するものと評価された。

審査委員長 病態生化学講座教授

山崎、和也