

CD271⁺ Subpopulation of Pancreatic Stellate Cells Correlates with Prognosis of Pancreatic Cancer and Is Regulated by Interaction with Cancer Cells

藤原, 謙次

<https://doi.org/10.15017/1398328>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏名・(本籍・国籍)	ふじわら けん じ 藤原 謙次 (島根県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2640号
学位授与の日付	平成25年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学位論文題目	CD271 ⁺ Subpopulation of Pancreatic Stellate Cells Correlates with Prognosis of Pancreatic Cancer and Is Regulated by Interaction with Cancer Cells (膵星細胞におけるCD271陽性細胞集団は膵癌の予後と関連し、癌細胞との作用によって制御される)
論文調査委員	(主査) 教授 片野光男 (副査) 教授 赤司浩一 教授 小田義直

論文内容の要旨

膵星細胞 (pancreatic stellate cells、以降 PSCs) は膵癌の悪性形質に関して重要な役割を担っている。PSCs が不均一な細胞集団であることが指摘されてきたが、その機能の相違については不明の点が多く残されている。我々はヒト膵癌における CD271 陽性 PSCs の特徴を明らかにした。CD271 の免疫組織化学染色を 31 例の正常膵と 105 例の膵腺管癌 (pancreatic ductal adenocarcinomas、以降 PDACs) に対して行った。また、フローサイトメトリーと定量的 RT-PCR を用いて、膵切除組織から分離した膵星細胞の CD271 の発現を評価し、更に癌細胞と共培養した際の CD271 発現の変化を調べた。また、SCID マウスへの同所移植モデルで CD271 の発現パターンを評価した。免疫組織化学染色では、CD271 高発現群の割合は正常膵と PDACs でそれぞれ 31 例中 2 例 (6.5%) と 105 例中 29 例 (27.6%) で、有意差を認めた ($p=0.0069$)。PDACs では、CD271 陽性の間質細胞は腫瘍の中心部より辺縁に多く見られた。間質に CD271 が強く発現している群の予後は良好であった ($p=0.0040$)。フローサイトメトリーによる検討では、PSCs に占める CD271 陽性細胞の割合は 0–2.1% であった。定量的 RT-PCR で解析すると、PSCs を癌細胞と共培養すると CD271 mRNA 発現は増加した。しかしその発現レベルの上昇は一時的であり、その後低下した。また、マトリゲルの中を膵癌細胞に向かって遊走した PSCs の CD271 mRNA は低下していた。マウス同所移植モデルでは CD271 陽性 PSCs は腫瘍辺縁にのみ存在し、腫瘍の中心部には存在しなかった。以上の結果をまとめると、CD271 は膵腫瘍辺縁の PSCs に発現するが腫瘍の中心部では発現しておらず、膵癌細胞と長時間共培養した PSCs や、膵癌細胞へ向って遊走した PSCs では CD271 の発現は低下していた。これらの結果から、CD271 陽性 PSCs は膵発癌の初期段階で出現し、CD271 の発現が高い膵癌症例の予後は有意に良好であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

膵星細胞 (pancreatic stellate cells、以降 PSCs) は膵癌の悪性形質に関して重要な役割を担っていることが報告されている。加えて、PSCs は様々な機能を有する不均一な集団であることが指摘されるようになってきた。しかし、どのような機能を有する集団が存在するのかは不明な点が多い。申請者らは、31 例の正常ヒト膵組織と 105 例のヒト膵癌組織 (pancreatic ductal adenocarcinoma、以降 PDACs) を対象に免疫組織化学染色を用いて CD271 陽性 PSCs の病理組織学的特徴を解析した。さらに、フローサイトメトリーおよび定量的 RT-PCR 法などを駆使して組織中か

ら分離したPSCsの発現を評価するとともに、SCIDマウスへのヒト膵癌細胞とPSCsの同所移植モデルを用いて、膵癌組織でのCD271発現パターンを解析した。なお、PSCsは、免疫蛍光染色で α -SMA及びビメンチン陽性の星形もしくは紡錘形細胞と定義した。その結果、膵組織でのCD271高発現の割合は、正常膵組織（6.5%）に比べPDACs（27.6%）で有意に高かった（ $p=0.0069$ ）。また、PDACs間質でのCD271陽性細胞の分布には、腫瘍中心部より辺縁部に多いという特徴を認め、CD271高発現群は予後良好であった（ $p=0.0040$ ）。フローサイトメトリー解析ではPDACsにおけるPSCsに占めるCD271陽性細胞の割合は0-2.1%であった。PSCsを膵癌細胞と共培養すると、PSCsのCD271 mRNA発現は一過性に上昇した。また、上室にPSCs、下室に膵癌細胞を置いたマトリゲル浸潤試験では、浸潤したPSCsのCD271 mRNA発現は低下していた。ヒト膵癌細胞とPSCsの同所移植モデルにおけるCD271陽性PSCsの分布パターンは、PDACsに類似しており、腫瘍中心部には認められず、周辺部にのみ存在した。

これらの結果から、申請者らはCD271陽性PSCsは膵発癌の初期段階で出現し、CD271高発現例の予後は良好であるとしている。

以上の結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より基本的小および専門的な観点から種々の質問を行った。その結果、概ね適切と判断される回答を得た。

よって、調査委員合議の上、試験は合格と決定した。