

Extra-pancreatic invasion induces lipolytic and fibrotic changes in the adipose microenvironment, with released fatty acids enhancing the invasiveness of pancreatic cancer cells

奥村, 隆志

<https://doi.org/10.15017/1806928>

出版情報：九州大学, 2016, 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

(別紙様式2)

氏名	奥村 隆志
論文名	Extra-pancreatic invasion induces lipolytic and fibrotic changes in the adipose microenvironment, with released fatty acids enhancing the invasiveness of pancreatic cancer cells
論文調査委員	主査 九州大学 教授 前原 喜彦 副査 九州大学 教授 赤司 浩一 副査 九州大学 教授 加藤 聖子

論文審査の結果の要旨

膵癌の進展には、膵星細胞、免疫細胞、内皮細胞、細胞外基質等の腫瘍微小環境が重要な役割を担う。膵癌において、膵周囲脂肪組織は膵外浸潤における主要な間質成分であるが、脂肪組織が局所浸潤や遠隔転移にどのような影響を及ぼすかは明らかにされていない。

本研究では、遺伝子改変マウス(Pdx1-Cre; LSL-KrasG12D; Trp53R172H/+)や *in vitro* の脂肪組織浸潤モデルを用いて、膵癌進展における脂肪組織の役割を解析した。

High fat diet で飼育したマウスでは、通常の餌のものと比較して膵原発腫瘍の腫瘍径増大と、遠隔転移の増加を認めた。

脂肪組織浸潤モデルでは、癌細胞の集塊がより散在性となり、その形態も紡錘状となり、また癌細胞周囲の線維化が亢進した。

脂肪組織培養上清は癌細胞の浸潤能とゲムシタビン耐性を増強し、細胞質内での脂肪滴を増加させた。脂肪組織培養上清中ではオレイン酸、パルミトレイン酸、リノール酸の濃度が上昇しており、これらの脂肪酸添加実験で、癌細胞の遊走能は促進された。

癌細胞との共培養によって成熟脂肪細胞は萎縮し、培養液中の脂肪酸濃度が増加した。

以上の結果から、脂肪組織内での脂肪細胞の萎縮と線維化の亢進が膵癌の局所浸潤や遠隔転移を促進し、脂肪細胞由来の遊離脂肪酸が癌細胞の浸潤能亢進に寄与する可能性が示唆された。また、癌細胞の脂肪酸取り組み抑制が、膵外組織微小環境における新たな治療標的になり得ると考えられる。

以上の成績は、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、各調査委員より専門的な観点から論文内容、及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。