

## S100P regulates the collective invasion of pancreatic cancer cells into the lymphatic endothelial monolayer

中山, 宏道

<https://hdl.handle.net/2324/2348712>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	中山 宏道
論文名	S100P regulates the collective invasion of pancreatic cancer cells into the lymphatic endothelial monolayer
論文調査委員	主査 九州大学 教授 森 正樹 副査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 岩城 徹

### 論文審査の結果の要旨

膵癌において、リンパ節転移は予後不良因子である。最近、新たなリンパ転移のメカニズムとして、癌細胞由来のスフェロイドがリンパ内皮単層において円形の化学忌避剤誘導性欠損 (CCID) を引き起こすことが報告された。そこで、膵癌においてこの新しい転移メカニズムの関与を評価し、関連する重要な要因を検討した。ヒト膵癌組織ではリンパ行性転移経路において上皮間葉転換のないクラスター転移が存在し、原発巣周囲のリンパ管においてリンパ管壁を貫通した癌細胞の塊が存在した。そのため、膵癌リンパ節転移においてクラスター転移が生じている可能性が示唆された。また *in vitro* において、膵癌細胞からのスフェロイドがリンパ内皮単層において CCID を引き起こすことを明らかにした。癌細胞培養上清添加で CCID 形成が増強されたため、上清添加後の LEC の遺伝子変化をマイクロアレイ分析した。その結果、癌細胞培養上清添加で LEC 中の S100P の発現が有意に増加していた。IL-6 添加でリンパ管内皮での S100P は発現が上昇し、さらにリンパ管内皮細胞の遊走能・CCID 形成能が上昇した。また、細胞外 S100P によりリンパ管内皮細胞の遊走能・CCID 形成能が上昇し、その上昇は細胞外 S100P の受容体である RAGE アンタゴニストで抑制された。以上により膵癌における CCID が S100P によって部分的に調節されており、S100P がリンパ節転移を阻害するための有望な標的であることを示唆している。

以上の成績は膵癌の転移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、まず研究目的、方法、実験成果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から質問を行った。いずれについても適切な回答を得た。なお、本論文は共著者19名であるが、本人が主導的役割を担っていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。