

New high-throughput screening detects compounds that suppress pancreatic stellate cell activation and attenuate pancreatic cancer growth

相良, 亜希子

<https://hdl.handle.net/2324/4495968>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 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 (3)

(別紙様式2)

氏名	相良 亜希子
論文名	New high-throughput screening detects compounds that suppress pancreatic stellate cell activation and attenuate pancreatic cancer growth
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小川 佳宏 副査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副査 九州大学 教授 馬場 英司

論文審査の結果の要旨

膵星細胞 (Pancreatic stellate cell; **PSCs**) は、膵癌の豊富な間質 (desmoplasia) において静止状態から活性状態に変化し、膵癌細胞の悪性度や化学療法抵抗性に関与することが知られている。従って、**PSC**の活性化制御による癌間質相互作用を抑制は膵癌の新しい治療戦略として有望視されている。本研究では、**PSC**の活性化を抑制し、膵癌の増殖阻害作用を有する化合物の同定を試みた。静止状態の**PSC**は、細胞質内に多数の脂肪滴を蓄積することに着目し、これを定量化して活性状態を評価する新しいスクリーニングシステムを開発した。米国食品医薬品局が承認した3398種類の医薬品のライブラリのスクリーニングにより、候補化合物が**PSC**の活性化を抑制してマウス膵腫瘍の増殖を抑制するか否かを検討した。本スクリーニングにより、32種類の化合物を候補化合物として選択した。これらの化合物は、**PSC**における α SMA (α -smooth muscle actin; α SMA) の発現を減少し、オートファジーを阻害した。候補化合物より選択した3種類の薬物は、**PSC**の増殖と遊走を抑制し、癌間質相互作用の抑制を伴って膵癌細胞の浸潤を抑制した。マウス同所移植モデルを用いた実験により、ドパミン拮抗薬ズクロペンチキソールが腫瘍増殖を抑制すること、これが既存の抗癌剤ゲムシタビンとの併用療法で著しく増加することが明らかになった。本スクリーニングシステムは、**PSC**の活性化の抑制により膵癌の増殖抑制作用を有する新たな化合物の同定に資するものと思われる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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適切な回答を得た。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たし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。