

N-acetyl cysteine induces quiescent-like pancreatic stellate cells from an active state and attenuates cancer-stroma interactions

馮, 海旻

<https://hdl.handle.net/2324/4495969>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

(別紙様式2)

氏名	馮海旻			
論文名	N-acetyl cysteine induces quiescent-like pancreatic stellate cells from an active state and attenuates cancer-stroma interactions			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	江藤 正俊
	副査	九州大学	教授	小田 義直
	副査	九州大学	教授	小川 佳宏

論文審査の結果の要旨

膵星細胞 (PSC) は膵癌の微小環境の大部分を占める細胞であり、膵癌細胞 (PCC) の悪性度を促進させる。最近、抗線維薬が癌治療に対して有効な治療戦略であることが明らかになったが、臨床試験での有効性はまだ示されておらず、詳細なメカニズムはまだ解明されていない。今回の研究で用いた N-アセチル・システイン (NAC) は、肺線維症の治療薬である。もう一つ用いた薬剤である Pioglitazone (ピオグリタゾン) はペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体のアゴニストで 2 型糖尿病の治療薬であるが、最近、膵癌の転移を抑制することが報告された。しかし、これら 2 つの薬剤が癌-間質相互作用に与える影響についての研究はなかった。そこで、著者らは NAC 処理あるいは未処理の PSC における α -smooth muscle actin (α -SMA) の発現量と脂肪滴量を検討した。また、NAC 処理後の PCC と PSC における細胞増殖能、遊走能、浸潤能と酸化ストレスレベル変化も検討した。間接的な共培養システムを用いて、PCC と PSC の増殖能、遊走能、浸潤能も検討した。また、NAC と Pioglitazone 併用効果について PCC と PSC で測定した。In vivo で、KPC マウス由来のオルガノイド細胞と PSC 細胞を共移植して、皮下腫瘍形成実験モデルと膵臓転移モデルで NAC と Pioglitazone の治療効果についても検討した。

結果だが、In vitro で、NAC は PSC の増殖能、遊走能、浸潤能を抑制したが、PCC ではこれらの機能をほとんど抑制しなかった。NAC は PSC における酸化ストレスレベルと α -SMA, collagen type I の発現量を減少させ、PSC における脂肪滴を増加させ、PSC を休止化状態に誘導した。また、PSC と PCC は互いの増殖能、遊走能、浸潤能を促進するが、NAC を投与することによってこれらの促進作用が減弱された。さらに、Pioglitazone は NAC による PSC 休止化状態を維持し PCC の抗癌剤に対する治療感受性を高めた。In vivo で、NAC と Pioglitazone の併用治療によって、間質成分と酸化ストレスレベルが減少して、腫瘍サイズと肝転移が抑制された。

以上の結果より NAC は PSC の活性化を抑制して、癌-間質相互作用を減弱すること、さらに NAC によって誘導された休止化状態が、pioglitazone によって維持されることが示された。

以上の成果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。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。

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。