九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Subtypes in pancreatic ductal adenocarcinoma based on niche factor dependency show distinct drug treatment responses

新川, 智彦

https://hdl.handle.net/2324/5068173

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(c) 2021 The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License.

（別紙様式２）

氏　　名	新川　智彦
論　文　名	Subtypes in pancreatic ductal adenocarcinoma based on niche factor dependency show distinct drug treatment responses
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　馬場　英司 副　査　　九州大学　　教授　　吉住　朋晴 副　査　　九州大学　　教授　　岡本　勇

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

通常型膵癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma; PDAC）は豊富な間質を特徴とし、様々な微小環境因子（ニッチ因子）を介して膵癌進展に寄与している。しかし、マウスモデルでは、間質抑制によって低分化型の割合が増加し予後が悪化した。申請者らは癌間質がPDACの表現型を規定し、異なる薬物治療反応性を誘導し得るのではないかと考え、癌間質がPDAC表現型に与える影響をPDACオルガノイド（PDAC organoids; PDO）を用いて検討した。分化度の異なるPDOを樹立し、網羅的発現解析を行った結果、PDOの発現プロファイルは分化度によって異なっていた。この差違と一致するように、高分化型PDOはPDO培養時に添加するオルガノイドニッチ因子への依存性が高く、低分化型は依存性が低かった。高分化型PDOはオルガノイドニッチ因子の非存在下では分化型形態および増殖を維持できなかったが、癌関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblast; CAF）と共培養すると分化型形態および十分な増殖を示した。また、中分化型PDOはCAFの有無によって分化度を変化させる分化可塑性を呈しており、CAFが分化型表現型の保持に必要なニッチ因子を供給していることが示唆された。さらに、分化型PDOはニッチ因子依存性と相関してメバロン酸パスウェイ関連遺伝子の発現が亢進しており、分化型PDOは低分化型PDOよりもシンバスタチンに対する薬剤感受性が高かった。本研究結果から、癌間質内のCAFがニッチ因子の分泌を介して分化型膵癌の表現型を保持し、異なる薬物治療反応性を誘導していることが示唆された。これらの結果は、サブタイプに基づいた新たな膵癌治療戦略の開発につながると期待される。

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、博士（医学）の学位に値すると認める。