

Macrophages are primed to transdifferentiate into fibroblasts in malignant ascites and pleural effusions

伊東, 守

<https://hdl.handle.net/2324/6758957>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :
権利関係 : (c) 2022 Published by Elsevier B.V.

(別紙様式2)

氏名	伊東 守
論文名	Macrophages are primed to transdifferentiate into fibroblasts in malignant ascites and pleural effusions
論文調査委員	主査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副査 九州大学 教授 新井 文用 副査 九州大学 教授 小田 義直

論文審査の結果の要旨

主論文内容の要旨：がん関連線維芽細胞（CAF）は、がんの進行に重要な役割を担っているが、CAFの起源は未だ不明である。申請者らは癌性腹水や胸水中のマクロファージ（CAM）が線維芽細胞へ直接分化転換することを明らかにした。消化器癌患者から得られたCAMをフローサイトメトリーで選別し培養するとCD45+CD14+CAMは、紡錘形を呈するCD45-CD90+線維芽細胞様細胞（MDCAF）へ分化転換した。cDNAマイクロアレイ解析により、このMDCAFは線維芽細胞に特異的な遺伝子発現を持ち、上皮細胞を発育させる増殖因子を産生することを示した。MDCAFをヒト大腸がん細胞株と免疫不全マウスに共移植することで、がん細胞のみの移植より大きな腫瘍を形成することを明らかにした。遺伝子オントロジー解析により、MDCAFにはTGF β シグナルと細胞-マトリックス接着が関与しており、TGF β と細胞接着を阻害することでCAMのMDCAFへの分化転換が抑制されることを示した。さらに、造血幹細胞（HSC）に生じた体細胞遺伝子変異は、CAMとMDCAFに引き継がれており、このことからCAMはCAFの供給源であり、かつHSCを起源とする可能性を示した。この結果から申請者らはCAMからMDCAFへの分化転換を阻害することが、消化器癌に伴う線維化を標的とした新たな治療戦略となる可能性を明らかにした。

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18名であるが、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。