

Involvement of angiogenesis in cancer-associated acinar-to-ductal metaplasia lesion of pancreatic cancer invasive front

費, 双

<https://hdl.handle.net/2324/6787499>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 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	費 双 (Shuang FEI)
論 文 名	Involvement of angiogenesis in cancer-associated acinar-to-ductal metaplasia lesion of pancreatic cancer invasive front
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 小川 佳宏 副 査 九州大学 教授 馬場 英司

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

主論文内容の要旨：申請者らは膵癌（PDAC）浸潤部周辺における癌関連腺房導管異型性（CA-ADM）や同部の血管新生の意義およびその潜在的メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行った。ヒト膵癌切除組織128例とKPC（LSL-Kras^{G12D/+}；LSL-Trp53^{R172H/+}；Pdx-1-Cre）マウス膵癌切除36例を用いた。HE、CK19とamylaseの免疫組織化学染色によりCA-ADMの局在を確認し、さらにCD34とCD31の染色を行って微小血管密度（MVD）を検討した。また、CD68及びCD163、iNOSの染色を行い、それぞれの腫瘍免疫微小環境における局在を検討した。さらに、ヒト膵癌切除組織の多重免疫組織化学染色にてCD68陽性のマクロファージにおけるMMP9の発現を検討した。臨床データを用いた検討でCA-ADMのhigh-level MVDと予後、再発肝転移との相関を検討した。また、In vitroとしてtube formation assayを行いマクロファージの血管新生能を評価した。結果として、血管新生は、ヒトおよびマウス組織のPDAC病変内と比べて、CA-ADM 病変内で有意に豊富であることを明らかにした。CA-ADMのhigh-level MVDは予後不良（P=0.0047）、肝転移再発（P=0.0027）の独立した予測因子であった。CA-ADM内でCD68陽性およびCD163陽性マクロファージの割合はともにPDAC内よりも高かった。CA-ADMにおけるCD68陽性マクロファージの割合とMVDの間に正の相関性があった。多重染色によって、CA-ADM内でのCD68陽性マクロファージにMMP9が発現することが明らかになった。CA-ADM内においてM0出現率とMMP9発現、MMP9発現とMVDレベルの間に正の相関があった。以上から、膵癌におけるCA-ADM病変内の血管新生は予後不良因子の一つと考えられ、その制御は膵癌の新規治療法の開発につながる可能性がある」と結論づけた。

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。