

Intratumor *Fusobacterium nucleatum* promotes the progression of pancreatic cancer via the CXCL1-CXCR2 axis

林, 昌孝

<https://hdl.handle.net/2324/7157308>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution-NonCommercial International



(別紙様式2)

氏 名	林 昌孝
論 文 名	Intratumor <i>Fusobacterium nucleatum</i> promotes the progression of pancreatic cancer via the CXCL1-CXCR2 axis
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 林 哲也 副 査 九州大学 教授 小川 佳宏 副 査 九州大学 教授 吉住 朋晴

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Fusobacterium nucleatum (以下、*F. nucleatum*) は歯周病の原因となる嫌気性菌のひとつである。*Fusobacterium* を膵腫瘍内で検出する症例では予後不良と報告されており、*F. nucleatum* が癌微小環境の一員として膵癌の進展を促進する可能性があるが、そのメカニズムは解明されていない。本研究の目的は、膵腫瘍内の*F. nucleatum* が膵癌の進展に及ぼす影響を明らかにすることである。

申請者は、まずヒト膵切除組織からDNAを抽出し、*F. nucleatum* 由来のDNA量をqPCRで評価した。膵腫瘍内の*F. nucleatum* は正常膵組織より高い頻度で検出し、さらに腫瘍内*F. nucleatum* 検出群は非検出群と比較して、腫瘍径が大きく、全生存期間が短縮していた。次に、膵癌細胞との共培養実験を行い、*F. nucleatum* が膵癌細胞の遊走能と浸潤能を促進し、膵癌細胞のCXCL1産生を促進することを見出した。また、CXCL1の受容体であるCXCR2を阻害すると、*F. nucleatum* により促進した膵癌細胞の遊走能が抑制された。膵癌自然発生マウス由来の膵癌細胞株皮下移植モデルに*F. nucleatum* を腫瘍内へ投与した実験では、*F. nucleatum* 腫瘍内投与群では、腫瘍の増大を認め、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) が増加し、CD8陽性T細胞が減少した。抗CXCL1抗体、CXCR2阻害剤、MDSC阻害剤による治療実験では、いずれも*F. nucleatum* により増大した腫瘍が抑制された。

以上の結果から、膵腫瘍内の*F. nucleatum* は癌細胞のCXCL1産生を促進し、癌細胞自身や腫瘍内の免疫細胞を改変することで、癌の進展を促進することが示唆された。本研究の結果は、腫瘍内に*F. nucleatum* が存在する膵癌患者に対する新しい治療戦略となる可能性を示唆する。

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。