

Microenvironmental changes in familial adenomatous polyposis during colorectal cancer carcinogenesis

久野, 恭子

<https://hdl.handle.net/2324/7329426>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.



氏 名	久野 恭子
論 文 名	Microenvironmental changes in familial adenomatous polyposis during colorectal cancer carcinogenesis (家族性大腸腺腫症における大腸癌発癌過程の微小環境の変化)
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 江藤 正俊 副 査 九州大学 教授 久場 敬司

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

(主論文内容の要旨：家族性大腸腺腫症（FAP）は遺伝性の疾患で、Adenomatous polyposis coli（APC）遺伝子の生殖細胞系列変異により大腸癌（CRC）発症のリスクが高まる。FAPの微小環境についてはほとんど知られていない。申請者らは、FAP患者4人の大腸の正常粘膜、腺腫、大腸癌の組織を用い、single cell RNA sequenceを行った。56,225個の単一細胞のトランスクリプトームを解析し、各細胞型の不均一性を明らかにし、組織間で遺伝子発現を比較した。さらに、FAP由来CRCと散発性CRCの微小環境を構成する各細胞種の遺伝子発現の比較を行った。また、FAP患者26人と散発性CRC患者40人の大腸組織を用い、免疫組織化学染色を用いた解析を行った。骨髓系細胞、線維芽細胞、制御性T細胞の免疫抑制能は発癌の前段階から上昇することが明らかになった。一方、CD8+T細胞の細胞傷害性は発癌過程がすすむに従い徐々に増加したが、疲弊化は癌部でのみ認められた。散発性CRCの微小環境と比較すると、FAP由来CRCの微小環境では骨髓由来免疫抑制細胞（myeloid derived suppressor cells, MDSCs）の数および免疫抑制能が高いこと、線維芽細胞のmyofibroblastic cancer-associated fibroblasts (myCAF) 関連遺伝子発現が高いこと、制御性T細胞の数は多いが免疫抑制能が低いことが明らかになった。これらの結果は、FAPでは前癌段階から免疫抑制的な微小環境が構築されていること、また、FAP由来大腸癌に特異的な微小環境が存在することを示している。)

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。

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。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。