

TAK1 Promotes an Immunosuppressive Tumor Microenvironment through Cancer-Associated Fibroblast Phenotypic Conversion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

盛, 楠

<https://hdl.handle.net/2324/7363622>

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 The Authors; Published by the American Association for Cancer Research



(別紙様式2)

氏 名	盛 楠
論 文 名	TAK1 Promotes an Immunosuppressive Tumor Microenvironment through Cancer-Associated Fibroblast Phenotypic Conversion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (TAK1は膵癌における癌関連線維芽細胞の表現型変換を介して免疫抑制性腫瘍微小環境を促進する)
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 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 新井 文用

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

(主論文内容の要旨：目的：申請者らは、サイトカインを介したシグナル伝達経路における役割を調査することにより、ヒト膵管腺癌（PDAC）におけるがん関連線維芽細胞（CAF）内でのトランスフォーミング成長因子 β 1活性化キナーゼ1（TAK1）の正確な機能を明らかにする。実験デザイン：膵臓がんにおけるTAK1の発現は、TCGAデータおよびヒト膵臓がん標本によって確認した。新鮮切除PDAC標本からCAFを培養し、PDAC腫瘍と直接および間接的に共培養するための三次元モデルを用いて、TAK1の機能を調査した。さらに、KPCマウス（LSL-K-RasLSLG12D/+; LSL-p53R172H/+; Pdx1-Cre）から得られたオルガノイドをCAFと混合し、C57BL/6マウスに皮下移植することで、TAK1のin vivoにおける機能的相互作用を確認した。結果：TCGAデータで、PDACにおけるTAK1の著明な発現増加を明らかにし、T細胞の疲弊シグネチャーとの正の相関を示した。CAFにおけるTAK1のノックダウンは、in vitroおよびin vivoの両方でiCAFシグネチャーを減少させ、myCAFシグネチャーを増加させた。TAK1の欠如はCAFの増殖を阻害し、免疫抑制に関連する複数の経路を介していくつかの炎症因子を阻止し、PDAC細胞との球状体共培養におけるEMTおよびアウトグロースを妨げた。さらに、TAK1阻害剤は腫瘍の成長を抑制し、CD4+およびCD8+ T細胞の増加、in vivoでの免疫抑制細胞の減少を示した。結論：TAK1+CAFを阻害することにより、腫瘍促進性CAFを抗腫瘍性CAFへと変換することが可能であった。これは、CAFにおけるTAK1が潜在的な治療標的であり、PDACにおける併用免疫療法の新たなアプローチとなることを示唆した。)

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。

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。