

氏名	芝 聡 美
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 566 号
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 20 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	原発性十二指腸癌におけるムチンタンパク発現と悪性化機序解明および診断・新規治療ターゲットの可能性
論文審査委員	(委員長) 教授 武藤 弘行 (委員) 教授 仁木 利郎 准教授 矢野 智則

論文内容の要旨

1 研究目的

十二指腸癌は消化器悪性腫瘍のうち 0.4%を占める稀な疾患である。その希少性ゆえに、合理的な集学的治療体系を構築できていない。様々な癌腫でムチン 1 (MUC1) が発現しており、悪性化、予後不良に関与することが報告されている。そこで MUC1 に着目し、十二指腸癌における MUC1 発現と臨床的な意義および MUC1 が新たな治療ターゲットしてなりうるかを検討することを目的とした。

2 研究方法

In vitro 実験では、ヒト十二指腸癌細胞株 HuTu80 を用いて、RNA 干渉を行い、増殖能、遊走能、浸潤能、幹細胞性、化学療法抵抗性、免疫逃避機構に関して検討した。

In vivo 実験では、ヌードマウスに皮下腫瘍を作成し、MUC1 阻害剤 GO-203 を投与し、腫瘍増殖抑制効果および組織学的検討を行った。

臨床検体を用いた検討では、原発性十二指腸癌で手術が施行された症例、十二指腸腫瘍で内視鏡的切除が施行された症例を対象とし、MUC1 蛋白発現を免疫組織学的に検討し、臨床病理学的解析を行った。

3 研究成果

ヒト十二指腸癌細胞株 HuTu80 において、MUC1 の遺伝子発現・タンパク発現を確認した。RNA 干渉によって MUC1 発現を抑制することにより、増殖能の抑制、遊走能・浸潤能の低下を来すことを示した。また MUC1 が幹細胞性に寄与し、化学療法抵抗性を有することが明らかとなった。MUC1 はリンパ球を介した細胞障害性に関連することを新たに認めた。MUC1 阻害剤による検討では、腫瘍増殖が抑制され、細胞死が誘導された。

原発性十二指腸癌に対して手術を施行された症例における臨床病理学的検討では、MUC1 発現はリンパ節転移の有無、脈管侵襲、進行度、生存期間の短縮に関連することが明らかとなった。

4 考察

MUC1 は細胞周期を調整することで増殖能に関連することが明らかとなった。また、遊走能・浸潤能に関与し、臨床検体においても深達度、臨床病期に関連していることから、十二指腸癌の転

移段階において MUC1 が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに MUC1 が癌細胞の幹性を維持し、化学療法抵抗性を誘導していることが推測された。MUC1 の発現低下が活性化リンパ球に対する細胞障害性を大きく高めることから、MUC1 の機能阻害が化学療法および免疫療法における抗腫瘍効果を増強させ、十二指腸癌の治療のターゲットの可能性となることが示唆された。

5 結論

本研究では、原発性十二指腸癌において MUC1 発現が、増殖能、浸潤能、化学療法抵抗性、免疫逃避機構に関連し、予後不良因子となりうることを明らかにした。十二指腸癌において MUC1 阻害剤を用いた新たな治療法の開発の可能性を示すことができた。

論文審査の結果の要旨

本学位論文では、原発性十二指腸癌において MUC1 の発現が、増殖能、浸潤能、化学療法抵抗性、免疫逃避機構に関連し、予後不良因子となりうることを明らかにした。

本学位論文では、(1) MUC1 は細胞周期を調整することで増殖能に関連すること、(2) MUC1 は遊走能・浸潤能に関与し、臨床検体においても深達度、臨床病期に関連していること、(3) MUC1 が癌細胞の幹性を維持し、化学療法抵抗性を誘導していること、(4) MUC1 の発現低下が活性化リンパ球に対する細胞障害性を大きく高めること、以上 4 項目を明らかにした。このことから、(1) 十二指腸癌の転移段階において MUC1 が重要な役割を果たしている可能性、(2) MUC1 の機能阻害が化学療法および免疫療法における抗腫瘍効果を増強させ、十二指腸癌の治療のターゲットとなる可能性が示唆された。以上のことは十二指腸癌において新たに明らかにされた知見であり、独創性を有すると評価された。

以上の理由から、審査委員全員一致で本論文は本学学位論文として妥当であると判断し、論文審査を合格とした。

最終試験の結果の要旨

本学位論文では、原発性十二指腸癌において MUC1 の発現が、増殖能、浸潤能、化学療法抵抗性、免疫逃避機構に関連し、予後不良因子となりうることを明らかにした。

本学位論文では、(1) MUC1 は細胞周期を調整することで増殖能に関連すること、(2) MUC1 は遊走能・浸潤能に関与し、臨床検体においても深達度、臨床病期に関連していること、(3) MUC1 が癌細胞の幹性を維持し、化学療法抵抗性を誘導していること、(4) MUC1 の発現低下が活性化リンパ球に対する細胞障害性を大きく高めること、以上 4 項目を明らかにした。このことから、(1) 十二指腸癌の転移段階において MUC1 が重要な役割を果たしている可能性、(2) MUC1 の機能阻害が化学療法および免疫療法における抗腫瘍効果を増強させ、十二指腸癌の治療のターゲットとなる可能性が示唆された。以上のことは十二指腸癌において新たに明らかにされた知見であり、独創性を有すると評価された。

以上の理由から、審査委員全員一致で本論文は本学学位論文として妥当であると判断し、論文

審査を合格とした。

プレゼンテーションでは、研究の背景、目的、方法、結果、結論、考察を十分に述べることができ、審査委員の質問にも適切に答えることができた。

最終試験を審査委員全員一致で合格とした。