

氏名	高松 仁志
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5915 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Extracellular S100A11 plays a critical role in spread of the fibroblast population in pancreatic cancers (膵がん細胞から分泌されるS100A11は、周囲の繊維芽細胞に働きかけ、その増殖を促進する)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 藤原俊義 教授 八木孝仁

学位論文内容の要旨

膵臓がんは治療困難ながんとして周知であり、その特性として多くが間質細胞の増加を伴っている。これによりがん細胞への薬物の到達が制限されることやがん細胞の増殖、浸潤、転移が高まることが指摘されており、間質細胞を標的とした新しい治療手段の確立が求められている。当問題に際し我々は、がん細胞が放出する S100A11 が、間質繊維芽細胞に作用することで、がん進展を著しく加速する現象を見出した。即ち、がん細胞が出す S100A11 はパラクリンで RAGE を介して間質繊維芽細胞に作用する。私の研究成果から、膵がん細胞により分泌される S100A11 が繊維芽細胞上 RAGE に働きかけ、その下流で MyD88-mTOR-p70S6K の経路を介し、繊維芽細胞の増殖を正に制御していることが明らかとなった。当研究で明らかとなった経路の標的化は、膵がんの治療(間質増大の制御)に有効となる可能性があるものと考えている。

論文審査結果の要旨

膵癌の発育進展には間質細胞の増加が関わっていることが特徴的である。本研究は、膵癌細胞が分泌する S100A11 を発端として間質繊維芽細胞増殖を制御するメカニズムを検証するために行われた。まず、膵癌組織において S100A11 発現が間質に比べて、癌細胞において多いことを証明した。次に繊維芽細胞上の RAGE の存在により膵癌が増大すること、繊維芽細胞の増殖が S100A11-RAGE 経路によって増強すること、繊維芽細胞の S100A11-RAGE シグナルが MyD88 を介して S6 キナーゼ活性化に働いていることを示した。また、MyD88 の S6 キナーゼ活性化には mTOR が関与していることも証明した。以上より膵癌進展に関わる繊維芽細胞増殖を引き起こすためには S100A11-RAGE-MyD88-mTOR-p70 S6 キナーゼ経路が重要であることを順次検証した。mTOR 阻害剤も含め同経路を標的とする薬剤の開発が治療困難な膵癌に対する新たなアプローチとなる可能性を示した価値ある研究である。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。