

学位授与番号：甲 1103 号

氏 名：奥井 紀光

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 4 月 10 日

学位論文名：

Claudin 7 as a possible novel molecular target for the treatment of pancreatic cancer.

（膵癌治療における Claudin 7 の新規治療標的分子としての可能性の検討）

学位論文審査委員長：教授 矢野真吾

学位論文審査委員：教授 吉田清嗣 教授 岡本愛光

論文要旨

氏名	奥井 紀光	指導教授名	矢永 勝彦
<p>主論文 Claudin 7 as a possible novel molecular target for the treatment of pancreatic cancer. (膵癌治療における Claudin 7 の新規治療標的分子としての可能性の検討) Norimitsu Okui, Yuko Kamata, Yukiko Sagawa, Akiko Kuhara, Kazumi Hayashi, Tadashi Uwagawa, Sadamu Homma, Katsuhiko Yanaga. Pancreatology. Volume 19, Issue 1, January 2019, Pages 88-96. doi: 10.1016/j.pan.2018.10.009.</p> <p>要旨</p> <p>【背景】 膵癌は様々な細胞の亜集団から構成されており,いくつかの亜集団は強い増殖特性を持つ.膵癌の強力な細胞増殖の責任分子は,膵癌治療において分子標的となりうる.</p> <p>【方法】 ヒト膵癌細胞株 MIA PaCa-2 より限界希釈法を用いて,上皮様の形態を示す MIA PaCa-2-A および非上皮様の形態を示す MIA PaCa-2-R をクローン的に単離した.この二つの亜集団の遺伝子発現を DNA マイクロアレイにて解析した.siRNA を用いて遺伝子ノックダウンを行い,細胞特性の変化を観察した.</p> <p>【結果】 MIA PaCa-2-A および MIA PaCa-2-R はオリジナルの MIA PaCa-2 と同様の DNA 短鎖縦列反復配列 (STR) パターンを呈した.しかし MIA PaCa-2-A は培養細胞および免疫不全マウスにて生成された腫瘍異種移植片において,MIA PaCa-2-R と比較して強い細胞増殖能を示した.さらに MIA PaCa-2-A は MIA PaCa-2-R よりもゲムシタピンに対して強い薬剤耐性を認めた.DNA マイクロアレイ解析の結果,MIA PaCa-2-A は MIA PaCa-2-R に比較して CLDN7 の高発現を認めた.MIA PaCa-2-A において CLDN7 のノックダウンは,細胞増殖の著明な抑制を誘導した.</p> <p>【結論】 CLDN7 は膵癌組織において細胞増殖が早く,優位を占める細胞集団で発現している可能性があり,膵癌治療において新規の標的分子となる可能性がある.</p>			

学位論文審査結果の要旨

奥井紀光氏の学位申請論文は、主論文1編よりなり、主論文のタイトルは、「Claudin 7 as a possible novel molecular target for the treatment of pancreatic cancer (膵癌治療における Claudin7 の新規治療標的分子としての可能性の検討)」と題するもので、2018年に *Pancreatology* 誌に発表された。この研究は外科学講座の矢永勝彦教授の指導によるものである。以下に論文審査委員会の結果を報告する。

本申請に対し平成31年3月28日、吉田清嗣教授、岡本愛光教授と共に公開審査会を開催した。

膵癌は難治性の悪性腫瘍で、生存期間の中央値は局所進行膵癌では1年以下であり、遠隔転移を認める患者では3-6か月である。膵癌の進行においては、異なる表現型を有する膵癌細胞が腫瘍内に不均一に存在していることが重要な因子として報告されている。そこで本研究は、ヒト膵癌細胞株から上皮様の形態を示す細胞と非上皮性の形態を示す細胞を分離し、遺伝子発現の解析を行い、新規治療標的分子としての可能性を検討した。公開審査会では奥井氏の口頭発表後、質疑応答を行った。席上、1) 膵がん細胞株から増殖速度が異なる2種類の亜集団を分離したが、どのようにして増殖速度が異なる2種類の細胞を維持させることができたのか、2) 接着細胞と浮遊細胞では通常は浮遊細胞の方で悪性度が高いことが知られているが、接着細胞の方で増殖速度が速いのはなぜか、3) この2種類の細胞の相違に関して、マイクロアレイで接着因子以外の因子も解析したのか、4) Claudin7 をノックダウンしても細胞の形態は変わらなかったが、シグナル分子について解析したか、5) Claudin7 と予後について他のがん種ではどのように報告されているのか、6) 抗がん薬の薬剤感受性に関する結果の解釈は適切か、7) 今後難治性膵がんに対する新規治療として、Claudin7 をどのように活用するのか、など多数の質問と指摘があった。しかし、奥井氏はそれぞれに対してご本人の見解に文献的考察を加えて回答し、活発に議論した。本研究は、膵がん細胞株 MIA PaCa-2 より限界希釈法を用いて、上皮様の形態を示す細胞と非上皮性の形態を示す細胞をクローン的に単離したこと、この二つの亜集団の遺伝子表現を DNA マイクロアレイにて解析し上皮様の形態を示す細胞は Claudin7 を高発現していることを見出したことに従来の報告と一線を画す新規性があった。また siRNA を用いて Claudin7 をノックダウンすると、膵がん細胞の増殖が著明に抑制されることを明らかにし、膵がんに対して新しい標的分子になり得る可能性があり、今後の発展が期待できる。この点を評価し、慎重審議の結果、学位論文として十分価値のあるものと認めた次第である。