

氏名(本籍) <sup>かわせ</sup>河瀬 <sup>ともや</sup>智哉 (広島県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲第 627 号

学位授与日付 平成 27 年 3 月 12 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 通常型膵癌進展における Fibroblast activation protein  $\alpha$  発現に関する臨床病理学的検討

審査委員 教授 岸 文雄 教授 猶本 良夫 教授 中田 昌男

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

固形癌の発育を考えていく上で、癌細胞は種々の間質細胞との共存なくしては生存できない。癌細胞と間質細胞の間では様々な局所相互作用が想定されており、これが腫瘍の進展と予後に大きく関わっているものと推定されている。

本研究では、通常型膵癌(以下膵癌)と Fibroblast activation protein- $\alpha$  (FAP) に焦点をあてている。膵癌は極めて予後不良な癌であり、生物学的悪性度も高く、5年生存率は5%未満と報告されている。また、近年、癌に関連する間質線維芽細胞による FAP の発現が、上皮性腫瘍の 90%以上に見出されることから注目を集めている。この分子は分子量 95 kDa で serine protease family に属しており、homodimer を形成して gelatinase 活性を発現する膜蛋白質である。C 末端領域が細胞外に表出しており、N 末端部分に膜貫通領域が存在する。そこで、本研究では膵癌組織に見られる FAP の発現を臨床病理学的に検討している。

膵癌症例 30 例の切除標本を用いて FAP の発現を免疫組織学的手法を用いて検討している。FAP は主として膵癌周囲の間質に検出され、癌関連線維芽細胞の FAP 発現強度と各種の臨床的・病理学的因子を解析したところ、FAP の発現強度と膵癌細胞の分化度は有意な関連性を示し、FAP 発現細胞が多いほど有意に低分化であることが証明された。また、FAP の強陽性は膵癌患者の予後を規定する独立因子の一つであることが示された。さらに、新たな論文(投稿中)において、マウス線維芽細胞にヒト FAP を強制発現させた後に株化膵癌細胞と共培養することにより、FAP 発現線維芽細胞による癌細胞の侵襲性の増加を実験的に証明している。

今回の論文審査の結果、本研究では特に膵癌細胞の分化度と FAP 発現の相関関係を初めて証明し

ている。さらに、患者予後を規定する重要なバイオマーカーであることを示している。この結果は臨床的にも意義を有しており、今後の研究展開に期待されるものである。以上より、本研究論文は学位論文に値するものと判断される。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会は平成 26 年 12 月 18 日（木）に行われ、学位申請者は主論文の研究背景・方法・結果・解釈・意義について説明をおこない、主論文内容の上にさらに基礎的な実験を積み重ねた内容が説明に付け加わっており、詳細なデータが提示された。研究内容の発表後に、審査委員より質疑があった。

審査委員からは、なぜ膵癌をターゲットとして FAP の研究を開始されたのか本研究の動機付けは何か、FAP 発現細胞は線維芽細胞だけではなく癌細胞自体にも観察されることから FAP 発現細胞の由来について、また、膵癌の生検材料で FAP 発現を調べることが可能か、さらには、FAP 発現細胞の制御による膵癌の診断および治療の将来性等の質問があった。これらの質問に対して河瀬氏は詳細に説明を行い、また、その答弁は真摯であり研究に対する情熱を感じさせるものであった。本研究が膵癌患者の予後や治療方法の発展に役立つ可能性が高く、臨床的意義は大きい。今後は、FAP の発現が膵癌細胞の進展にどのように影響を及ぼしているか、さらに研究を重ねて、是非、今後多数例の臨床研究を続けていただきたく思う。特に、主論文発表後に追加された実験として、ヒト FAP 強制発現マウス線維芽細胞を作成して株化膵癌細胞の侵襲性および細胞周期に及ぼす影響の基礎的実験が重ねられており、FAP 発現と癌進展に関する研究内容は一層充実したものであった。

実験・論文ともに自身により実行・作成したことを確認している。

以上から、本研究が学位論文として適格であること、学位申請者が専攻科目および研究について十分な知識と研究遂行のための能力を有するものと判断される。よって、審査委員会では、学位申請者は川崎医科大学大学院の学位授与に相応しいと結論し、審査合格とした。