

氏名 梶岡 裕紀  
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 6321 号  
学位授与の日付 2021年3月25日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis  
(好中球細胞外トラップを標的にしたトロンボモジュリンは膵癌転移を予防する)

論文審査委員 教授 阪口政清 教授 田端雅弘 准教授 高木章乃夫

#### 学位論文内容の要旨

膵癌の根治には手術が必要であるが、手術侵襲による炎症が術後再発の一因である可能性がある。炎症により惹起された好中球細胞外トラップ (NETs) と癌転移の関連性について検討した。臨床検体を用いて、NETs が転移性肝癌周囲に発生していることを確認した。次に膵癌細胞は NETs と培養することで上皮間葉移行 (EMT) が誘導され、遊走浸潤能が亢進した。さらにこの誘導には NETs に含有される HMGB1 が必要であることがわかった。In vivo において、肝内に予め NETs を発生させた状態で、膵癌細胞を脾臓から投与すると、肝内で膵癌細胞の extravasation が亢進し、さらに多数の肝転移巣が形成された。これに対して、トロンボモジュリン (TM) には NETs 形成抑制効果と HMGB1 拮抗薬としての作用があることがわかった。そのため、TM は膵癌細胞の NETs による EMT 誘導を抑制し、NETs の肝内発生モデルにおいて有意に肝転移を減少した。このことから TM を用いた NETs 標的治療は膵癌患者の予後を改善する可能性がある。

#### 論文審査結果の要旨

膵臓がんは致死率が極めて高いがんである。自覚症状が出にくいいため、早期発見が遅れることが多く、大抵が進行がん (転移がん) で見つかることが大きな要因である。そのため、転移など悪性化にむかう機序をいかに防ぐかが治療や再発予防に重要である。本研究では、膵臓がんによくの好中球が集積している共通現象を臨床現場で見出したことが研究の発端となっている。がん集積好中球が膵がんを進展に向かわせるものと仮定し、好中球のがん集積の意義解明を目指した。さらに、その好中球機能抑制が抗がん効果を持つものかどうかについても言及した。研究者の研究から、好中球ががんを集積するとネトース (NETs: DNA を放出する現象) を起こすことが判明した。この現象により細胞内 HMGB1 が過剰にがん周囲に放出され、膵がんを活性化し、増殖や走化性、そして浸潤能を上昇させることで転移を誘導することを明らかにした。HMGB1 を補足するスロンボモジュリン (TM) を担がんマウスに投与したところ、がん転移が抑制された。In vitro の検討から、スロンボモジュリンは、好中球の NETs による HMGB1 のがん進展効果を強く抑制することも明らかとなった。

審査委員からは、実験に使用した好中球には個体差があるのでは？好中球のがん周囲への集積と術後予後の関係は？TM の臨床応用は？がんが好中球を呼び込む機構は？in vivo に PMA を投与すると NETs のみならず炎症が惹起されるのでは？HMG の他の family は？など多くの質問があったが、本人のこれまでの研究知見や調査情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。総合して、非常に素晴らしい内容の仕事であるものと感じるに至った。

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。