

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤本 拓也

〔題名〕

Cathepsin B is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells and is associated with patients' surgical outcomes

(CathepsinB は膵癌 stem like cells に高発現し、治癒切除後の予後と関連している)

〔要旨〕

CathepsinB はリソソームシステインプロテアーゼの一つであり、多癌種において健常者に比して高発現していることが報告されているが、その機能は不詳である。他方、癌の進行・再発・転移に癌幹細胞の関与が重要であるとされているが、膵癌幹細胞と CathepsinB の関連についての研究報告はない。今回、膵癌において癌幹細胞と CathepsinB の関連性について検討した。2 種類の膵癌細胞株 (YPK-2、Panc-1) から当科で開発した誘導法を用いて、膵癌幹細胞に富んだ細胞集団 (P-CSLCs) を誘導し、癌と P-CSLCs において、2 次元電気泳動・WB を用いた CathepsinB 定量発現解析、FCM を用いた細胞表面の CathepsinB 発現解析、ELISA を用いた培養液内の CathepsinB 発現解析をそれぞれ行ったところ、YPK-2、Panc-1 両細胞株ともに、タンパク定量解析、細胞表面発現解析、培養液内濃度解析いずれにおいても癌と比較して P-CSLCs において CathepsinB が高発現しているという結果を得た。また、治癒切除可能であった浸潤性膵管癌 72 例を対象として CathepsinB の免疫染色を行ったところ、CathepsinB 高発現群において CathepsinB 低発現群と比べて有意に全生存率が低いという結果を得た。本研究において、CathepsinB が複数の細胞内局在における有用な膵癌癌幹細胞マーカーである可能性が示された。また、今後 CathepsinB を癌の治療標的として研究を進めるうえで、癌幹細胞との関連を追及する必要性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和3年 / 月22日

報告番号	甲 第 1616 号	氏 名	藤本 拓也
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	坂井 田 功	
	副査教授	永野 浩一	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Cathepsin B is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells and is associated with patients' surgical outcomes. (CathepsinBは膵癌 stem like cells に高発現し、治癒切除後の予後と関連している。)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Cathepsin B is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells and is associated with patients' surgical outcomes. (CathepsinBは膵癌 stem like cells に高発現し、治癒切除後の予後と関連している。)			
掲載雑誌名 Oncology Letters 第21巻 第1号 P.30 (2021年1月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>CathepsinB はリソソームシステインプロテアーゼの一つであり、多癌種において健常者に比して高発現していることが報告されているが、その機能は不詳である。他方、癌の進行・再発・転移に癌幹細胞の関与が重要であるとされているが、膵癌幹細胞と CathepsinB の関連についての研究報告はない。</p> <p>今回、膵癌において癌幹細胞と CathepsinB の関連性について検討した。2種類の膵癌細胞株 (YPK-2、Panc-1) から当科で開発した誘導法を用いて、膵癌幹細胞に富んだ細胞集団 (P-CSLCs) を誘導し、癌と P-CSLCs において、2次元電気泳動・WB を用いた CathepsinB 定量発現解析、FCM を用いた細胞表面の CathepsinB 発現解析、ELISA を用いた培養液内の CathepsinB 発現解析をそれぞれ行ったところ、YPK-2、Panc-1 両細胞株ともに、タンパク定量解析、細胞表面発現解析、培養液内濃度解析いずれにおいても癌と比較して P-CSLCs において CathepsinB が高発現しているという結果を得た。また、治癒切除可能であった浸潤性膵管癌 72 例を対象として CathepsinB の免疫染色を行ったところ、CathepsinB 高発現群において CathepsinB 低発現群と比べて有意に全生存率が低いという結果を得た。</p> <p>本研究において、CathepsinB が複数の細胞内局在における有用な膵癌癌幹細胞マーカーである可能性が示された。また、今後 CathepsinB を癌の治療標的として研究を進めるうえで、癌幹細胞との関連を追及する必要性が示唆された。</p> <p>本研究は、膵癌幹細胞に高発現している分子として CathepsinB を同定し、さらに同分子が膵癌幹細胞の新規マーカーになり得ること、また、同分子が治癒切除後の膵癌患者の予後と関連していることを明らかにした論文である。よって、学位論文として十分な価値があるものと認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。