

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤原 康弘

〔題名〕

Pancreatic Cancer Stem-Like Cells With High Calreticulin Expression Associated With Immune Surveillance

(カルレティキュリンを高発現した膵癌幹細胞様細胞は免疫逃避に関連している)

〔要旨〕

膵癌幹細胞 (P-CSLC) は予後不良と関連していると考えられている。以前、我々はプロテオミクス分析を用いて、食作用促進作用をもつシャペロンタンパク質であるカルレティキュリン (CALR) を同定し、P-CSLC に特異的タンパク質として報告した。本研究では、CALR の発現と P-CSLC の関連を検討した。

方法：ヒト膵癌細胞株である PANC-1 から、sphere 誘導培地を使用して P-CSLC として取得した後、ラミネンコーティングされたティッシュ上で長期間培養し、PANC-1-Lm 細胞を得た。癌幹細胞の特性を調べるために、PANC-1-Lm を用いて免疫不全マウスへの異種移植と sphere formation assay を行った。また、フローサイトメトリーを用いて細胞表面の蛋白発現解析を行った。

結果：PANC-1-Lm は、PANC-1 と比較して、細胞表面の CALR 陽性率、および side-population 分画の割合が増加していた。また、PANC-1-Lm 細胞は、PANC-1 細胞よりも異種移植における腫瘍の増殖と sphere formation assay における sphere 形成の頻度が高かった。さらに、PANC-1-Lm から分収した CALR 高発現細胞は、PANC-1、PANC-1-Lm、CALR 低発現細胞に比べて高い sphere 形成能を示した。興味深いことに、CALR 高発現細胞では programmed death-ligand 1 (PD-L1) 陽性細胞の割合も増加したが、ヒト白血球抗原 (HLA) class1 陽性細胞の数は減少した。

結論：細胞表面での CALR 発現の上昇を示した P-CSLC は、癌幹細胞の特性に加えて、免疫監視の回避に関連している可能性がある。

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8月19日

報告番号	甲 第 1623 号	氏 名	藤原 康弘
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	永野 浩昭	
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。)			
Pancreatic Cancer Stem-Like Cells With High Calreticulin Expression Associated With Immune Surveillance (カルレティキュリンを高発現した膵癌幹細胞様細胞は免疫逃避に関連している)			
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。)			
Pancreatic Cancer Stem-Like Cells With High Calreticulin Expression Associated With Immune Surveillance (カルレティキュリンを高発現した膵癌幹細胞様細胞は免疫逃避に関連している)			
掲載雑誌名 Pancreas 第 50 巻 第 3 号 P.405~413 (2021年 3月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>膵癌幹細胞 (P-CSLC) は予後不良と関連していると考えられている。以前、我々はプロテオミクス分析を用いて、食作用促進作用をもつシャペロンタンパク質であるカルレティキュリン (CALR) を同定し、P-CSLC に特異的タンパク質として報告した。本研究では、CALR の発現と P-CSLC の関連、免疫逃避について検討した。</p> <p>ヒト膵癌細胞株である PANC-1 から、sphere 誘導培地を使用して P-CSLC として取得した後、ラミニンコーティングされたティッシュ上で長期間培養し、PANC-1-Lm 細胞を得た。癌幹細胞の特性を調べるために、PANC-1-Lm を用いて免疫不全マウスへの異種移植と sphere formation assay を行った。また、フローサイトメトリーを用いて細胞表面の蛋白発現解析を行った。</p> <p>PANC-1-Lm は、PANC-1 と比較して、細胞表面の CALR 陽性率、および side- population 分画の割合が増加していた。また、PANC-1-Lm 細胞は、PANC-1 細胞よりも異種移植における腫瘍の増殖と sphere formation assay における sphere 形成の頻度が高かった。さらに、PANC-1-Lm から分取した CALR 高発現細胞は、PANC-1、PANC-1-Lm、CALR 低発現細胞に比べて高い sphere 形成能を示した。また、CALR 高発現細胞では programmed death-ligand 1 (PD-L1) 陽性細胞の割合が増加し、ヒト白血球抗原 (HLA) class I 陽性細胞の割合は低下しており、T 細胞からの免疫逃避に働く可能性があるという結果を得た。</p> <p>本研究において、細胞表面での CALR 発現の上昇を示した P-CSLC は、癌幹細胞の特性に加えて、免疫監視の回避に関連している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、細胞表面での CALR 発現の上昇を示した P-CSLC は、癌幹細胞の特性を示すだけでなく、細胞表面での免疫関連分子の発現が変化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。			