

論文審査の結果の要旨

氏名：土 方 浩 平

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：乳癌微小環境における成熟脂肪細胞の形質変化に関する検討

審査委員：（主 査） 教授 榎 島 誠

（副 査） 教授 石 原 寿 光 教授 照 井 正

教授 増 田 しのぶ

乳癌組織周囲には成熟脂肪細胞が豊富に存在するが、乳癌微小環境における成熟脂肪細胞の形質変化については明らかになっていない。本研究は、乳癌微小環境における成熟脂肪細胞の形質変化を明らかにすることを目的として、タモキシフェン誘導性に成熟脂肪細胞特異的に赤色蛍光色素 **tdTomato** を発現する **Adipoq-CreERT2:Rosa26-tdTomato** マウスに同系マウス由来の乳癌細胞株 **E0771** を移植し、移植乳癌組織内の間質細胞の解析を行った。

Adipoq-CreERT2:Rosa26-tdTomato マウスへタモキシフェン投与を行い、成熟脂肪細胞特異的に **tdTomato** を発現させた。このマウスの乳腺周囲脂肪体に、乳癌 **E0771** 細胞を移植し、腫瘍を形成させた。移植乳癌組織内の **carcinoma-associated fibroblast (CAF)**、**vascular endothelial cell (EC)**、**pericyte**、**pro-adipogenic fibroblast (PAF)**、**reticular fibroblast (RF)**、**papillary fibroblast (PF)** などの間質細胞における **tdTomato** 陽性細胞を解析した。間質細胞の分類は、それぞれに特異的なマーカー分子の蛍光免疫組織化学染色にて行った。

移植 14 日後の乳癌組織の解析において、乳癌組織内に成熟脂肪細胞マーカー陰性で **tdTomato** 陽性の線維芽細胞様の細胞（脂肪細胞由来線維芽細胞様細胞（**AFC**））を認めた。また、乳癌微小環境内に **CAF**、**EC**、**pericyte**、**PAF**、**RF**、**PF** の存在を確認した。それぞれの細胞群における **tdTomato** 陽性細胞（**AFC**）の割合を計測したところ、**pericyte** で $5.9 \pm 0.6\%$ 、**PAF** で $10.2 \pm 1.8\%$ であったが、**CAF**、**EC**、**RF** 及び **PF** では **tdTomato** 陽性の細胞は認めなかった。**EC** に付着するように突起を伸長している **tdTomato** 陽性の **pericyte** が観察された。乳癌組織に存在する **AFC** のうち、 $42.5 \pm 2.1\%$ が **pericyte** であり、 $35.2 \pm 3.4\%$ が **PAF** であった。

実験結果は、乳癌微小環境において、周囲の成熟脂肪細胞由来の **pericyte** や **PAF** が存在することを示しており、これらの細胞群が乳癌の進展に関与することを示唆している。成熟脂肪細胞の **pericyte** や **PAF** への形質変化のメカニズムについては今後の課題である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 2 年 2 月 19 日