

論文審査の結果の要旨

氏名：藤澤 真理子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：インターフェロン関連分子を中心とした膵管癌における RNA 発現解析

審査委員：(主査) 教授 増田 しのぶ

(副査) 教授 後藤田 卓志 教授 早川 智

教授 三木 敏生

膵癌の罹患者数、死亡者数は増加傾向にあり、その予後は不良である。藤澤真理子氏は、膵癌のヒト検体および培養細胞株を用いて自然免疫に関する遺伝子発現解析ならびに機能解析を行い、以下の結果を示した。

まず、5例のヒト検体(非腫瘍膵組織、膵上皮内腫瘍 (PanIN)および浸潤性膵管癌 (PDAC))のホルマリン固定パラフィン包埋切片 (FFPE)を用いて、遺伝子発現解析ならびにパスウェイ解析を行った。PDAC におけるインターフェロン (INF)伝達経路の活性化が指摘された ($p<0.01$)。

そこで、膵癌培養細胞株 (Panc1, SUI2)を用いて INF を中心として自然免疫応答に着目して *in vitro* 実験を行った。いずれの培養細胞株においても $INF\alpha$ 投与により細胞生存率の低下、遊走能の低下が指摘された。また、 $INF\alpha$ 投与による Toll like receptor (TLR)シグナル伝達経路を PCR array を用いて検討したところ、TLR3、CXCL10、MYD88 他の遺伝子発現亢進が指摘された。さらに、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)(Sorafenib, Regorafenib)投与による細胞増殖抑制効果は、 $INF\alpha$ と併用により、また TLR3 アゴニストである poly (I-C)との併用により増強した。TKI と $INF\alpha$ 投与による細胞増殖抑制効果は、si-TLR3 遺伝子導入により減弱した。

以上の結果から、ヒト膵癌では INF 伝達経路が活性化していること、*in vitro* 実験系では $INF\alpha$ 投与により TLR3 シグナル伝達の活性化があり、TKI と TLR3 アゴニスト(poly (I-C))の併用効果が期待し得る結果が示された。

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 3年2月 17日