



Title	Impact of CD36 on Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma
Author(s)	久保, 維彦
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76441
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	久保 維彦
論文題名 Title	Impact of CD36 on Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (膵管癌の化学療法抵抗性にCD36が関与する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>膵管癌に対する手術療法の治療成績は不良であり、切除前後に化学療法を組み合わせた集学的治療は治療成績改善に重要である。一方で化学療法に抵抗性を示す症例の切除後の予後は依然として不良であり、治療抵抗性のメカニズムの解明と、より強力な治療法の開発が急務である。近年、スカベンジャー受容体の一種であるCD36が慢性骨髄性白血病や肝細胞癌など様々な癌腫の悪性度に関与しているとの報告が散見されるが、CD36が癌の治療抵抗性にどのように関連するかを検証した報告は少ない。そこで本研究では、CD36に着目して膵管癌の治療抵抗性のメカニズムを解明し、新規治療法への応用を目指すことを目的とした。</p> <p>〔方 法(Methods)〕</p> <p>(1) 臨床検体を用いた検討では、2007年3月から2013年11月まで当科で膵管癌に対して根治切除術を施行した95例を対象とした。抗CD36抗体を用いてこれらの切除標本の免疫組織化学染色を行い、CD36の発現強度で強発現群(27例)と弱発現群(68例)に分け、臨床病理学的因子を用いて予後解析を行った。</p> <p>(2) 細胞実験では、膵管癌細胞株であるMiaPaCa2、およびこの細胞株を用いて樹立したゲムシタビン耐性株であるMia-GRにおいて、CD36の発現をQuantitative Real-Time PCRおよびWestern Blottingを用いて検討した。またCD36に対するsiRNAの導入によるゲムシタビン抵抗性への影響についてGrowth inhibition assayやApoptosis assayを用いて解析した。</p> <p>〔成 績(Results)〕</p> <p>(1) 切除標本を用いたCD36蛋白の発現に関する検討では、CD36弱発現群に比し強発現群では微小静脈浸潤を多く認めた ($P=0.0284$)。全生存率(OS)および無再発生存率(RFS)に関する検討では、弱発現群に比し強発現群において予後不良であり (OS: $P=0.0123$; RFS: $P=0.0316$)、多変量解析でもCD36が独立した予後因子であった (OS: HR=2.34, $P=0.0092$; RFS: HR=1.91, $P=0.0211$)。更に術後補助化学療法にゲムシタビンを用いた59例を対象とした検討においても、OS、RFSともにCD36強発現が予後不良因子であった (OS: $P=0.0145$; RFS: $P=0.0116$)。単変量・多変量解析を行ったところ、ゲムシタビンによる術後補助療法を行った症例においては、CD36が唯一独立した予後因子となった (OS: HR=2.18, $P=0.0356$; RFS: HR=2.19, $P=0.0240$)。</p> <p>(2) Mia-GRにおいてCD36の発現を検討したところ、MiaPaCa2と比べ、CD36の発現がmRNAおよび蛋白レベルとともに上昇していた。そこでMia-GRにCD36に対するsiRNAを導入したところ、Growth inhibition assayにてゲムシタビン抵抗性の改善を認めた。さらにApoptosis assayにおいて、CD36抑制Mia-GRでは、Mia-GRに比して、ゲムシタビン投与におけるアポトーシスの亢進を認めた。このゲムシタビン感受性改善の原因を検討したところ、CD36の阻害によってゲムシタビン非投与下において抗アポトーシス蛋白であるBcl-2, Bcl-xL, Mcl-1の発現が抑制され、ゲムシタビン投与下においてMia-GRではこれら蛋白は上昇していたのに対し、CD36抑制Mia-GRでは、非投与下と同様に抑制されていた。このことより膵管癌においてCD36は抗アポトーシス蛋白の発現に関与しており、これを抑制することによりゲムシタビン投与下における治療抵抗性の改善に関与している可能性が示唆された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>本研究では、CD36が膵管癌症例において予後規定因子であること、またゲムシタビンに抵抗性を示す膵管癌細胞株ではCD36の発現が高く、そのCD36に対するsiRNAの導入によりCD36発現を抑制することで抗アポトーシス蛋白の発現を抑制し、その結果ゲムシタビン抵抗性の改善が得られることが示唆された。これらのことから、CD36の阻害療法は、ゲムシタビン抵抗性膵管癌に対する治療の選択肢の一つとなる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 久保 維彦			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副 査	大阪大学教授	新 谷 康
	副 査	大阪大学教授 <small>客員教授</small>	佐藤 太郎
論文審査の結果の要旨			
<p>化学療法に抵抗性を示す膵管癌症例の予後は不良である。本研究ではスカベンジャー受容体CD36に着目し、膵管癌の化学療法抵抗性におけるCD36の関与について検討した。まず膵管癌に対して根治切除術を施行した95例の切除標本を用いて抗CD36抗体を用いた免疫組織化学染色を施行したところ、CD36強発現群は弱発現群に比し有意に予後不良であった。また術後補助療法にgemcitabine (GEM) を用いた59例でも同様の結果を得た。細胞実験では、膵管癌細胞株のMiaPaCa2のGEM抵抗株であるMia-GRを用いて治療感受性試験を行ったところ、CD36に対するsiRNA (siCD36) の導入にて、Mia-GRのGEM抵抗性の改善を認めた。また同時にGEMとsiCD36の併用にてアポトーシスの亢進を認めた。この原因を検索したところ、Mia-GRのsiCD36導入群で抗アポトーシス蛋白の抑制を確認した。以上より、膵管癌はCD36を介する抗アポトーシス能の亢進によって、GEM抵抗性を獲得している可能性が示唆された。</p> <p>本研究はAnnals of Surgical Oncologyに掲載され、学位の授与に値すると考える。</p>			