

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

山中 崇弘 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Nintedanib inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma aggressiveness via suppression of cytokines extracted from activated cancer-associated fibroblasts.

（ニンテダニブは、癌関連線維芽細胞が分泌するサイトカインの産生を抑制し、肝内胆管癌の進展を阻害する）

British Journal of Cancer, 2020

Takahiro Yamanaka, Norifumi Harimoto, Takehiko Yokobori, Ryo Muranushi, Kouki Hoshino, Kei Hagiwara, Dolgormaa Gantumur, Tadashi Handa, Norihiro Ishii, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Hiroshi Tanaka, Akira Watanabe, Norio Kubo, Kenichiro Araki, and Ken Shirabe.

論文の要旨及び判定理由

近年、肝内胆管癌において、癌関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblasts、CAF）が、癌の促進に関与していると報告されている。本申請論文では、In vitro、In vivoにおいて、nintedanib（肺線維症の治療薬であるマルチキナーゼ（PDGFR、FGFR、VEGFR）阻害剤）のCAFへの効果を解析し、nintedanibがCAFを標的とした肝内胆管癌の新たな治療となり得ることを示した。

まず対象患者に個別に同意を得て、肝内胆管癌切除検体よりCAFの樹立を行った（IRB承認番号：2016-118）。In vitroにおいて、樹立したCAFの培養上清（CAF-CM）が肝内胆管癌細胞株の増殖・浸潤を促進し、In vivoにおいても、CAFが腫瘍増大を促進していることが明らかにした。

次に、In vitroにて、nintedanibが、CAFの増殖・ α SMAの発現・サイトカイン（IL-6, IL-8など）の産生を抑制し、CAFによる癌細胞の増殖・浸潤・STAT3のリン酸化促進効果を抑制することを明らかにした。

最後に、CAFと癌細胞を播種したマウス皮下腫瘍モデル（動物実験承認番号：18-024）を用い、In vivoにおいて、nintedanibが、腫瘍増大の抑制と腫瘍内の α SMAの発現を抑制することを明らかにした。さらにnintedanib+gemcitabine併用治療により、腫瘍内の α SMAの発現および癌細胞のKi67の発現を共に抑制し、腫瘍縮小効果が得られることを示した。

本申請論文は、nintedanibが、CAFを標的とした肝内胆管癌の有効な治療となる可能性を示した論文であり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査2020年2月6日）

審査委員

主査

群馬大学教授（医学系研究科）

神経薬理学分野 兼 病態腫瘍薬理学分野担任 白尾 智明 教授 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任 近松 一郎 教授 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
生化学分野担任 南嶋 洋司 教授 印

参考論文

1. Carcinoma of the Papilla of Vater after Diversion Operation for Pancreaticobiliary Maljunction.
(膵胆管合流異常症に対する分流術後に、十二指腸乳頭部癌を発症した1例)
Case Rep Gastroenterol. 11(2): 265-270, 2017
Yamanaka T, Araki K, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Kuwano H, Shirabe K.
2. Internal Hernia into the Treitz Fossa after Pancreaticoduodenectomy.
(膵頭十二指腸術後にトライツ靭帯剥離部に内ヘルニアを発症した1例)
Case Rep Gastroenterol. 11(3): 643-646, 2017
Yamanaka T, Araki K, Hagiwara K, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Kuwano H, Shirabe K.
3. 侵襲性クエブシエラ感染症の1救命例.
日本腹部救急医学会雑誌 37: 931-4, 2017
山中 崇弘、新木 健一郎、石井 範洋、塚越 真梨子、五十嵐 隆通、渡辺 亮、久保 憲生、大嶋 清宏、桑野 博行、調 憲.
4. 集学的治療で救命し得た、肝膿瘍による門脈血栓症の1例.
日本腹部救急医学会雑誌 38(7): 1189-93, 2018
山中 崇弘、新木 健一郎、石井 範洋、塚越 真梨子、五十嵐 隆通、渡辺 亮、久保 憲生、播本 憲史、渋谷 圭、大嶋 清宏、桑野 博行、調 憲.
5. High Co-expression of Large Tenascin C Splice Variants in Stromal Tissue and Annexin A2 in Cancer Cell Membranes is Associated with Poor Prognosis in Pancreatic Cancer.
(スプライシングバリエントのTenascinと、Annexin A2の共発現は、膵癌の予後不良因子となる)
Ann Surg Oncol. 2019 Aug 28. doi: 10.1245/s10434-019-07708-x
Hagiwara K, Harimoto N, Yokobori T, Muranushi R, Hoshino K, Gantumur D, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Hosouchi Y, Shirabe K.
6. Conophylline suppresses pancreatic cancer desmoplasia and cancer-promoting cytokines produced by cancer-associated fibroblasts.
(コノフィリンは、CAFのサイトカインと膵癌の間質を抑制した)
Cancer Sci. 110(1): 334-344, 2019

Ishii N, Araki K, Yokobori T, Hagiwara K, Dorgormaa G, Yamanaka T, Handa T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Harimoto N, Masamune A, Umezawa K, Kuwano H, Shirabe K.

7. Reduced FBXW7 expression in pancreatic cancer correlates with poor prognosis and chemotherapeutic resistance via accumulation of MCL1.

（FBXW7の低発現は、MCL1の発現に関与して抗癌剤抵抗性を示し、膵癌の予後不良因子となる）

Oncotarget. 8(68): 112636-112646, 2017

Ishii N, Araki K, Yokobori T, Gantumur D, Yamanaka T, Altan B, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Hosouchi Y, Kuwano H, Shirabe K.

8. Association of RAB5 overexpression in pancreatic cancer with cancer progression and poor prognosis via E-cadherin suppression.

（膵癌においてRAB5の発現は予後不良因子で、RAB5はE-カドヘリン抑制を介し癌を促進する）

Oncotarget. 8(7): 12290-12300, 2017

Igarashi T, Araki K, Yokobori T, Altan B, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Watanabe A, Kubo N, Handa T, Hosouchi Y, Nishiyama M, Oyama T, Shirabe K, Kuwano H.

最終試験の結果の要旨

- ・CAFの癌細胞への影響について
- ・NintedanibのCAFへの作用機序について

試問し満足すべき解答を得た。

(試験令和2年2月6日)

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 肝胆膵外科学分野担任	調	憲	印
群馬大学教授（医学系研究科） 病態腫瘍薬理学分野担任	白尾	智明	印

試験科目

主専攻分野	肝胆膵外科学	A
副専攻分野	病態腫瘍薬理学	A