

審査結果報告書

平成 27 年 2 月 8 日

主 査 氏 名 渡邊昌彦



副 査 氏 名 三枝 信



副 査 氏 名 町内 康雄



副 査 氏 名 田邊 聡



1. 申請者氏名 : DM13022 清水 裕貴

2. 論文テーマ :

The role of Angiotensin II in liver metastasis formation
(肝転移形成におけるアンジオテンシン II の役割)

3. 論文審査結果 :

申請者は、本研究を通じて大腸癌の肝転移におけるマウス肝転移モデルを用いて Angiotensin II (Ang II) の役割を明らかにすることを目的とした。そこで腫瘍に集積する Kupffer 細胞に発現する Angiotensin II receptor の subtype である AT1A を介したシグナルを阻害する Ang II 阻害薬や拮抗薬が、肝転移を有意に抑制することを証明した。さらにシグナルが阻害されると、Kupffer 細胞からの TGF- β の産生も阻害されることから、癌の増殖に抑制的に働く免疫系の働きが低下し転移形成が妨げられたと考察した。

審査員からは以下の質問があった。まず肝の Ang II が何処から産生され、どのようなメカニズムで如何なる役割を果たしているかについての質問があった。これは免疫組織学的に癌細胞に誘導された Macrophage や Kupffer によって Ang II が活性化、局所的に間質細胞に働くといった推論を示した。一方、TGF- β は癌の増殖に抑制と促進の両方に働くこと、TGF- β の発現を免疫組織学的に表すのは難しいこと、RT-PCR の再現性に対する疑問が呈された。申請者は TGF- β が抗腫瘍免疫を抑制すること、VEGF を介して血管新生を促すことなどの理由から、Ang II が TGF- β 産生を通じて転移に促進的に働くという結論を示した。但し、これらの点は今後の重要な研究課題であるとの認識も明らかにした。

本モデルにおいては癌細胞と Kupffer 細胞間の相互作用、とくに AT1A を介したシグナルが肝転移に重要な役割を果たすことが証明され、この研究が今後の診断・治療に応用されることが期待される。以上より、本論文は学位論文として相応しいと結論した。