

甲 第 号

高木 忠隆 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	田中利洋
論文審査担当者	委員	教授	城戸 顕
	委員(指導教員)	教授	庄 雅之

主論文

Lauric acid overcomes hypoxia-induced gemcitabine chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma

膵癌におけるラウリン酸による低酸素誘導性ゲムシタビン抵抗性の克服

Tadataka Takagi, Rina Fujiwara-Tani, Shiori Mori, Shingo Kishi, Yukiko Nishiguchi,
Takamitsu Sasaki, Ruiko Ogata, Ayaka Ikemoto, Rika Sasaki, Hitoshi Ohmori, Yi Luo,
Ujjal Kumar Bhawal, Masayuki Sho, and Hiroki Kuniyasu

International journal of molecular sciences 2023;24(8):7506.

論文審査の要旨

本研究では、低酸素下での腫瘍増殖が特徴とされる膵癌を対象に、低酸素による化学療法抵抗性獲得機序について *in vitro* での検討が行われた。ヒトおよびマウス膵癌細胞株を用いて、CoCl₂ による低酸素下にゲムシタビンを投与し、増殖能、ROS 産生、ミトコンドリア機能、stemness 獲得等が検証された。その結果、低酸素下ではゲムシタビン投与による腫瘍阻害率が著明に低下し、正常酸素下と比較して、ROS の非上昇、リン酸化や解糖系の抑制、ミトコンドリア機能の低下、stemness 獲得の亢進等が示された。また、中鎖脂肪酸であるラウリン酸投与によりゲムシタビン感受性の顕著な回復が示された。以上から、低酸素によりゲムシタビン抵抗性獲得の機序の一端が示され、ラウリン酸による新たな膵癌に対する治療戦略の可能性が示された。

公聴会では、他の実験系との比較、ラウリン酸濃度および毒性、他の薬剤耐性メカニズムとの関連、モデルの妥当性、臨床応用に向けての課題等についての質問を行ったが、いずれも的確な考察のもとに適切に回答され、学位研究の成果が認められた。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

参 考 論 文

1. Gemcitabine Resistance in Pancreatic Ductal Carcinoma Cell Lines Stems from Reprogramming of Energy Metabolism
Rina Fujiwara-Tani, Takamitsu Sasaki, Tadataka Takagi, Shiori Mori, Shingo Kishi, Yukiko Nishiguchi, Hitoshi Ohmori, Kiyomu Fujii and Hiroki Kuniyasu.
International journal of molecular sciences. 2022 Jul 15;23(14):7824.
2. Short Telomere Lesions with Dysplastic Metaplasia Histology May Represent Precancerous Lesions of Helicobacter pylori-Positive Gastric Mucosa
Rina Fujiwara-Tani, Tadataka Takagi, Shiori Mori, Shingo Kishi, Yukiko Nishiguchi, Takamitsu Sasaki, Masayuki Ikeda, Kenta Nagai, Ujjal Kumar Bhawal, Hitoshi Ohmori, Kiyomu Fujii and Hiroki Kuniyasu.
International journal of molecular sciences. 2023 Feb 6;24(4):3182.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年3月5日

学位審査委員長

画像診断・低侵襲治療学

教授 田中 利洋

学位審査委員

リハビリテーション医学

教授 城戸 顕

学位審査委員(指導教員)

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之