

京都大学	博士 ( 医学 )	氏 名	余 語 覚 匡
論文題目	<b>Inhibition of Dopamine Receptor D1 Signaling Promotes Human Bile Duct Cancer Progression via WNT signaling</b> (ドパミンD1シグナルの阻害はWNTシグナルを通じてヒト胆道癌の進行を促進する)		
(論文内容の要旨)			
<p>胆道癌 (BDC) は神経浸潤の頻度が高く、外科的な根治切除が困難となることがある。一般に、一つの腫瘍塊中には異なる悪性度や細胞分化状態をもつ腫瘍細胞が混在しているとされ、とりわけ癌幹細胞 (CSC) は再発、転移の責任細胞集団であると考えられている。神経伝達物質の一つであるドパミンはBDCによって自己合成され、BDCの進展に関与するという既報があるが、CSCを中心とした腫瘍内不均一性に対しどのように作用しているかは明らかではない。</p> <p>本研究の目的は、BDCにおいて化学療法抵抗性や腫瘍再形成能といったCSC関連特性に対する自己合成ドパミンの寄与を検討することである。</p> <p>市販BDC細胞株13種を用いたスフィア形成アッセイにより、ドパミンD1受容体 (DRD1) シグナルの阻害は、CSCに関連する足場非依存性増殖を促進することが示された。この結果をより臨床に近いモデルで検証するために新たに4つのBDC患者由来オルガノイド (PDO) を樹立した。PDOにおいてDRD1を阻害するとin vitroにおいてPDO形成が促進されるとともに化学療法抵抗性が増強し、さらにマウス異種移植下での腫瘍形成が促進されることが明らかになった。BDCにおける腫瘍内不均一性と、DRD1阻害がその異なる細胞集団の中でどのように作用するかを解明するために、PDOを用いたシングルセルRNA解析を行った。BDC PDOは細胞分化状態やドパミンシグナルへの反応の異なる複数の細胞集団で形成されていることが明らかになり、DRD1阻害によりドパミン反応性が高く胆管様表現型をもつ細胞集団においてWNT7Bの発現が亢進することがわかった。同時に、DRD1阻害によってWnt受容体や癌幹細胞様の遺伝子発現をもつ細胞集団の増殖が促進されていたため、発現亢進したWNT7Bによって癌幹細胞の増殖が誘導された可能性が示唆された。また、Wnt分泌阻害薬はDRD1阻害によるスフィア形成およびPDO形成促進効果をキャンセルすることを確認した。</p> <p>以上のことから、BDCにおいてDRD1はWNTシグナルを介した自律的なCSCの増殖に関与することが明らかとなった。これは、BDCが自己合成ドパミン量に応じてCSCの増殖を自己調節しうることを示唆しており、この機構を利用してBDC CSCの再増殖を予防することができれば、新たな治療戦略が展開できる可能性がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>胆道癌 (BDC) は神経浸潤の頻度が高く、予後が不良である。一般に、一つの腫瘍塊中には異なる悪性度や細胞分化状態をもつ腫瘍細胞が混在し、とりわけ癌幹細胞 (CSC) は再発、転移の責任細胞集団であると考えられている。本研究中、BDC細胞株13種を用いたスフィア形成アッセイでドパミンD1受容体 (DRD1) シグナルの阻害はCSCに関連する足場非依存性増殖を促進した。新たに樹立されたBDC患者由来オルガノイド (PDO) においてDRD1阻害によってin vitroのPDO形成が促進されるとともに化学療法抵抗性が増強し、さらにマウス異種移植下での腫瘍形成が促進された。PDOを用いたシングルセルRNA解析ではBDC PDOは細胞分化状態やドパミンシグナルへの反応の異なる複数の細胞集団で形成されていることが示され、DRD1阻害によりドパミン反応性が高く胆管様表現型をもつ細胞集団においてWNT7Bの発現が亢進した。同時に、DRD1阻害によりWnt受容体や癌幹細胞様の遺伝子発現をもつ細胞集団の増殖が促進されていたため、発現亢進したWNT7Bによって癌幹細胞の増殖が誘導された可能性が示唆された。また、Wnt分泌阻害薬はDRD1阻害によるスフィア形成およびPDO形成促進効果をキャンセルした。</p> <p>以上の研究はBDCにおけるDRD1、WNTシグナルを介した自律的なCSC増殖機構の解明に貢献し胆道癌の新規治療戦略開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 ( 医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 5年 1月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降