

審査の結果の要旨

氏名 井之輪 俊彦

本研究は癌の発生において、多様な機能を有する癌細胞を供給かつ維持する重要な役割を演じていると考えられる癌幹細胞について、その機能を明らかにするため、Side population (SP) 細胞分離法を用いて、ヒト泌尿生殖器癌における癌幹細胞の探索と性質の検討、マイクロアレイの結果による包括的機解析を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. これまでに、腎機能障害モデルのマウスを用いて、腎組織の SP 細胞の活性化による腎組織の部分的な再生等が報告されていたが、本研究においてヒト手術検体を用いた実験では、初めて正常腎組織における SP 細胞の存在が確認された。このことから、ヒト腎組織においても細胞の活性化などによる腎機能治療開発の可能性が示された。
2. ヒト癌の培養細胞を用いた実験では、精巣腫瘍 (embryonal carcinoma, NEC8) から SP 細胞が得られた。その性質を調べると、SP 細胞の培養により、再び SP、non-SP 両方の細胞が生じることが示された。また SP 細胞にはシスプラチン耐性が認められる結果が得られた。これらの実験結果から自己再生能、多分化能、抗癌剤耐性が示され、癌幹細胞を多く含む

可能性が示唆された。また、NEC8 SP 細胞の特徴として、non-SP 細胞と比べて高い浸潤能、増殖力も併せ持つことが示された。以上の結果より、NEC8 SP 細胞が治療の対象として重要な細胞群であると考えられた。

3. マイクロアレイの結果の解析から、癌に対して生理学的な活性の高い GADD45 β と、SP phenotype を規定する遺伝子である ABCG2 に着目した。NEC8 SP 細胞におけるこれらの遺伝子の機能を検討するために、GADD45 β 、ABCG2 両者の siRNA 導入によるノックダウン実験を施行した。この結果から GADD45 β 、ABCG2 とともにシスプラチン耐性に関与することが示され、GADD45 β はアポトーシスを抑制している可能性が示された。また、GADD45 β のノックダウンの群のみに浸潤性の低下が認められ、GADD45 β が浸潤能を制御している可能性が示唆された。

以上、本論文はヒトの腎組織に SP 細胞が含まれることを初めて示した。また、ヒト泌尿生殖器癌において初めて SP 細胞を用いて癌幹細胞の機能解析を行い、siRNA を用いた検討により GADD45 β が癌幹細胞のアポトーシスの抑制や浸潤能を規定する働きを持つ、有望な治療対象候補遺伝子であることを明らかにした。以上から腎機能障害、悪性腫瘍のそれぞれに対する新たな治療法の可能性を示したと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。