

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 ガニ・ファロハナ・イスラット

本研究は、長期のアスベスト暴露との関連が強く指摘され、極めて予後不良な悪性胸膜中皮腫における癌幹細胞の研究で、新規細胞株および免疫不全マウス連続移植系の樹立と癌幹細胞特異的マーカーの同定、癌幹細胞特性の解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 免疫不全マウス連続移植モデル系と新規細胞株の樹立を試みた。その結果、6種類のマウス移植腫瘍ラインと5種類の新規細胞株 TUM1-5 を樹立することが出来た。これらのマウスラインと細胞株を用い、我々は悪性胸膜中皮腫における癌幹細胞マーカーの探索と、それらのマーカーで分離した細胞における幹細胞特性の解析を行った。
2. 新規株 TUM1 を含む9種類の細胞株を用いて SP (side population) 解析を行ったところ、6種類の株で SP 細胞を確認した。
3. 網羅的な癌幹細胞特異的 CD マーカーの探索では、CD9, CD24, CD26 がヘテロに発現することがわかった。興味深いことに、一部の株で CD24 と CD26 の発現が有意に相関していた。
4. 次に、これらのマーカーで分離した細胞における増殖様式を検討したところ、一部の細胞株で、SP 細胞および CD24 陽性細胞のみが不均等様分裂で増殖することがわかった。
5. マウス移植実験では、これらのマーカー陽性細胞は陰性細胞に比較して、より大きな腫瘍が形成されることがわかった。
6. 細胞機能の解析では、マーカー陽性細胞が高い増殖能を示し、同様に高い抗癌剤耐性と浸潤能を示した。
7. 幹細胞培地による浮遊細胞塊形成実験では、幹細胞遺伝子の活性化が見られ、TUM1 株では浮遊細胞塊の形成がみられた。
8. この浮遊細胞塊形成能は、CD9 および CD24 陽性細胞において有意に高い事が示された。

以上のことから、悪性胸膜中皮腫において CD9、CD24、CD26 は癌幹細胞特性と相関し、これらのマーカーは、癌幹細胞の新しい治療ターゲットとして有用である可能性が示された。本研究では癌幹細胞を標的とした、新しい悪性胸膜中皮腫の治療法に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。