

論文審査の結果の要旨

氏名 内藤 元彦

悪性胸膜中皮腫(中皮腫)はアスベスト暴露との関係が強く指摘される悪性腫瘍であり、治療抵抗性で予後不良の疾患として知られている。中皮腫においてがん幹細胞が存在するかどうかは全く不明であり、がん幹細胞が存在するのかどうか、存在するならばその同定および機能解析を行うことは中皮腫の治療にとって重要な研究テーマである。

本研究では、これまでに中皮腫のがん幹細胞マーカーの候補として報告された SP, CD9, CD24, CD26 のうち、CD24 と CD26 に焦点を絞り、マーカー発現とがん幹細胞特性との相関について機能解析を行った。さらに、将来的な分子標的治療の基礎研究とすべく、CD24 あるいは CD26 の発現と相関して変動する遺伝子を探索した。

機能解析の研究では、各細胞株における CD24 と CD26 の発現の関係、CD24 および CD26 と不均等様分裂との関連、抗がん剤耐性能と CD24 および CD26 との関係、CD24 および CD26 の発現と増殖能との関係、CD24 および CD26 の発現と浸潤能の関係の 5 種類の実験を行い、以下の結果を得た。

(1) 肉腫型細胞株である JMN 株では CD24 と CD26 の発現は相関しており、がん幹細胞特性はすべて CD24 あるいは CD26 と相関した。

(2) 上皮型細胞株である H226 株では、CD26 は全ての細胞で陽性であったが、CD24 はヘテロに発現しており、がん幹細胞特性は CD24 の発現と相関した。

(3) 同じく上皮型細胞株である Meso-1 株では、CD24 と CD26 の発現は独立しており、各種がん幹細胞特性は CD24 か CD26 のどちらかと相関し、マーカーごとに分担していることが明らかとなった。

さらに、CD24 あるいは CD26 の発現と相関する遺伝子の探索では、

(4) 悪性腫瘍の予後と相関し ERK の制御と関連する IGFBP7 遺伝子の発現が、CD26 とよく相関することを発見した。

(5) EGF 刺激による ERK2 の早期のリン酸化は、CD24 よりむしろ CD26 陰性細胞において顕著に抑制されることがわかった。

以上のことから、中皮腫においては CD24/CD26 共陽性細胞中に最も高頻度にごん幹細胞が含まれることが示唆され、がん幹細胞特性はマーカーごとに異なって相関する例があることがわかった。また CD26 だけでなく、EGF シグナルと IGFBP7 はがん幹細胞特性と密接に相関していることが予想された。

本研究は、中皮腫におけるがん幹細胞研究のパイロットスタディとして多くの興味深いデータを得ており、将来的には中皮腫のがん幹細胞を標的とした新規治療法の開発に重要な貢献をなすと予想され、学位(生命科学)の授与に値すると考えられる。

以上 9 7 2 字