

本原 剛志 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

卵巣癌幹細胞を用いたマウスモデルの樹立

(Establishment of mouse model using ovarian cancer stem cells)

腫瘍発生のメカニズムにおいて、癌幹細胞 (cancer stem cell または tumor-initiating cell) とそれに由来する癌細胞で構成される階層性のモデルが提唱されて、癌細胞の起源は正常組織内の組織幹細胞である可能性が示唆されている。上皮細胞接着分子 (epithelial cell adhesion molecule: EpCAM) は細胞接着に関わる膜タンパク質であり、胚性幹細胞や各種の組織幹細胞で発現し、その特徴のひとつと考えられている。また、複数種の固形癌における癌幹細胞マーカーに位置づけられ、上皮性卵巣癌 (卵巣癌) においても生命予後不良の因子として知られている。本論文では、マウスの卵巣上皮幹細胞の候補として EpCAM 陽性細胞群を同定し、この細胞群から卵巣癌幹細胞を誘導できることを示し、卵巣癌の発生機序を明らかにするとともに、発癌マウスモデルを作成することを目的とした。

マウス卵巣の EpCAM 陽性細胞群をフローサイトメトリー法で分離し、*invitro* の培養系を用いて組織幹細胞としての特徴について検討した。さらに、同細胞群に対して RNA 干渉法で癌抑制遺伝子 p53 の発現を抑制した後に、レトロウイルスベクターを用いて c-Myc および K-Ras 遺伝子の導入による形質転換を行い、正常マウスの卵巣に同所移植した。さらに、形成されたマウス卵巣腫瘍における EpCAM 陽性の腫瘍細胞の癌幹細胞としての特徴について解析した。

結果として、マウス卵巣における EpCAM 陽性細胞は、サイトケラチン 8 陽性の上皮細胞への分化能および細胞塊形成能を有し、組織幹細胞様の特徴をもつことが判明した。また、上記の方法によって形質転換した EpCAM 陽性細胞群をマウス卵巣に同所移植すると、ヒト卵巣癌で認められる腺癌に組織学的に類似した腫瘍形成を認めた。さらに、形成されたマウス卵巣腫瘍に存在する EpCAM 陽性の腫瘍細胞群を別個体のマウスに移植し、癌幹細胞様の腫瘍形成能をもつことが分かった。以上の結果から、EpCAM 陽性細胞の一群がマウスの卵巣上皮幹細胞の候補であり、一過性の p53 阻害および c-Myc と K-Ras の発現で癌幹細胞様の性質を獲得することが示唆された。

審査において、(1) 幹細胞・癌細胞と EpCAM 陽性との相関；(2) EpCAM に着目した理由；(3) 卵巣の EpCAM 陽性細胞の多分化能；(4) p53 ノックダウンによる幹細胞増加の機序；(5) 卵巣癌の原発巣と播種部での EpCAM の発現状況；(6) c-Myc と K-Ras の導入意義；(7) EpCAM 陽性と薬剤治療抵抗性との関係；(8) EpCAM 陽性細胞の細胞周期と side population との関係；(9) 卵巣癌の疫学と発生要因；(10) 卵巣内の EpCAM 陽性細胞の存在部位と意義；(11) 癌幹細胞と癌前駆細胞の定義、などについて活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。

本論文は、EpCAM 陽性細胞群がマウスの卵巣上皮幹細胞の候補であり、一過性の p53 阻害および c-Myc と K-Ras の発現で癌幹細胞様の性質を獲得することを明らかにしたものであり、卵巣癌の発生機序解明と治療法開発に有意義であることを示した点で高く評価される。

審査委員長

細胞医学担当教授

中尾 光善

審査結果

学位申請者名：本原 剛志

分野名： 婦人科学

学位論文題名：卵巣癌幹細胞を用いたマウスモデルの樹立
(Establishment of mouse model using ovarian cancer stem cells)

指導： 片淵 秀隆 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年 / 月 〆 / 日

審査委員長 細胞医学担当教授

中尾 光善

審査委員 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾地 叔一

審査委員 分子生理学担当教授

富澤 一仁