

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 <b>3919</b> 号	氏名	酒 井 元
論文審査担当者	主 査 内科学 日 比 紀 文		
発生・分化生物学	須 田 年 生	外科学	北 川 雄 光
病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：		審査委員長：	須田 年生
		試問日：	平成25年 3月19日

### ( 論 文 審 査 の 要 旨 )

論文題名：消化器癌の病態解析

消化器癌の病態解析に関する以下の研究結果が発表された。第1章として、膵癌細胞株にNotchレポータープラスミドを遺伝子導入し作成した安定細胞発現株を用いた解析結果が発表された。フローサイトメトリーによりNotchシグナル陽性細胞と陰性細胞を分離し、それらの細胞の生物学的性質の比較解析を行った結果、Notchシグナル陽性細胞は細胞増殖アッセイにおいて陰性細胞よりも高い結果を示しin vitroにおける増殖能の高い細胞群であると考えられたが、腫瘍形成能、癌幹細胞マーカーの発現レベルに関しては差が認められず、従来報告されている癌幹細胞の性質については確認出来なかった。第2章として、異性間同種骨髄移植後に早期大腸癌を発症した女性患者2例の内視鏡切除検体における大腸癌組織内の骨髄由来細胞の解析結果が発表された。大腸癌における骨髄由来細胞の関与をX,Y染色体FISHを用いて検討した結果、癌細胞の起源は骨髄由来の細胞ではないと考えられた。

審査ではまず、膵癌においてNotchシグナルに着目した理由、特にNotchシグナルの膵における特異性に関する質問がなされた。Notchシグナルは膵の発生過程で未分化前駆細胞の維持に関わるため、膵癌幹細胞様の性質を制御する可能性があると思定し着目したと回答された。また他の臓器の悪性腫瘍における報告では、乳癌、大腸癌、脳腫瘍において腫瘍増殖や抗癌剤抵抗性にNotchシグナルが関与しているとする報告が有ると回答された。

Notchレポータープラスミドの機能確認について質問され、活性型Notch発現プラスミドの強制発現によるVenus蛍光の増強およびγセクターゼ阻害剤による蛍光消失により確認したと回答された。またフローサイトメトリー解析における陽性/陰性分画の選定範囲の設定に関して、より慎重を期すべきであるとの指摘がなされた。

さらにin vitroの増殖能においてNotch陽性細胞と陰性細胞間で差が認められたが、in vivoにおける腫瘍形成能では差が認められなかったという結果に対して、Notchシグナルは幹細胞の維持よりはむしろ前駆細胞の増殖に強く関与しているのではないかと指摘された。また既知の膵癌幹細胞マーカーを用いた細胞分画により本研究で用いられた試料中に腫瘍形成能の高い膵癌幹細胞が存在することを示すことが、対照実験として重要であると指摘がなされた。

本研究では膵癌細胞株においてNotchシグナル陽性細胞と陰性細胞が混在しており両者を分離培養することが可能であることが示されたが、膵癌幹細胞の進展過程におけるNotchシグナルの役割に関して更なる検討が必要であると判断された。また大腸癌の骨髄由来についての解析も行われた。

以上本研究は、今後検討すべき課題はあるものの消化器癌幹細胞の解析において臨床的にも重要な研究であると評価された。