

主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ 乙 第 3919 号	氏 名	酒 井 元
主 論 文 題 名			
消化器癌の病態解析			
(内容の要旨)			
<p>癌幹細胞は腫瘍の起源と考えられている細胞であり、自己複製能と分化能を持ち、発癌・腫瘍増殖と再発・転移浸潤・アポトーシス抵抗性を制御すると考えられている。消化器癌の病態を幹細胞の観点より解析するため、以下の検討を行った。</p> <p>(第1章) 膵癌細胞株における、改変型YFPレポーターによるNotchシグナル陽性細胞の同定と生物学的性質の解析</p> <p>膵癌は早期より浸潤と遠隔転移を起こし、また抗がん剤に対する治療抵抗性を示す難治癌の一つである。膵癌幹細胞の自己複製の制御に関わるシグナルとして、我々はNotchシグナルに着目した。膵癌細胞の進展や治療抵抗性の制御にNotchシグナルは重要な要素であると考えられているが、Notchシグナルを発現する膵癌幹細胞の同定に至った研究報告はなく、その詳細な制御については不明な点が多い。そこで本研究では、膵癌細胞株Panc-1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て、フローサイトメトリーによりNotchシグナル陽性の膵癌細胞分画を分離し、それらの細胞の生物学的性質の解析を行った。解析の結果Notchシグナル陽性の細胞群は全細胞集団のごく一部(約2-10%)に認められ、分離培養が可能であった。MTSアッセイやコロニー形成アッセイによりNotchシグナル陽性細胞はIn Vitroにおける高い増殖能をもつ細胞群であると考えられた。しかしながら、In Vivoでの腫瘍形成能、あるいは、CD24/CD44・CD133などの癌幹細胞マーカーの発現レベルに関してはNotchシグナル陰性細胞と比較し有意な差は認められなかった。Notchシグナルによる膵癌幹細胞の制御に関して、さらなる解析が必要であると考えられた。</p> <p>(第2章) 異性間同種骨髄移植後に発症した大腸腫瘍細胞は、骨髄由来ではなかった。</p> <p>近年、ヒトの正常上皮細胞が骨髄由来であることが報告された。またマウス胃癌モデルにおいて、癌細胞が骨髄由来であることが報告された。しかしヒトの発癌過程における骨髄細胞の役割は不明である。本研究では異性間同種骨髄移植後10年以上経過して早期大腸腺癌を発症した女性患者2例の内視鏡切除検体を使用し、ヒト大腸癌における骨髄由来細胞の関与を検討した。癌組織標本の薄切切片にX染色体,Y染色体-FISH、抗サイトケラチン免疫染色、抗CD45免疫染色の同時染色を行った結果、2症例共に正常大腸腺管上皮細胞のうち約1.4%はY染色体陽性であり、骨髄移植ドナー由来の細胞と考えられ、この結果は既報と一致していた。一方腫瘍の腺管上皮におけるY染色体陽性骨髄由来細胞の頻度は約1.2%で大部分がレシピエント由来であった。この頻度は正常上皮と同程度であり、本症例における癌細胞の起源は骨髄由来の上皮細胞ではないと考えられた。</p>			