

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	柴 尾 俊 輔
論文審査担当者	主 査	先端医科学	佐 谷 秀 行	
	先端医科学	河 上 裕	病理学	坂 元 亨 宇
	医化学	末 松 誠		
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成29年11月14日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Metabolic heterogeneity and plasticity of glioma stem cells in a mouse glioblastoma model (膠芽腫マウスモデルにおけるグリオーマ幹細胞の代謝多様性と可塑性)				
<p>本研究では、<i>Ink4a/Arf</i>^{-/-}マウス由来の神経幹細胞に<i>H-RasV12</i>を過剰発現させて作製した細胞外酸性化能力の異なる2種類のグリオーマ起源細胞からそれぞれグリオーマ幹細胞 (glioma stem cell: GSC、GSC AとGSC B) を樹立し、それぞれの代謝特性について検討がなされた。GSC Aはエネルギー産出に解糖系、GSC Bは酸化的リン酸化を主に利用することが明らかとなり、代謝特性の多様性が示唆された。また、GSC Bは代謝阻害剤投与時及び低酸素条件下において代謝を解糖系に移行させること、その変化が可逆的であることが判明し、代謝特性の可塑性も示唆された。</p> <p>審査では、まず代謝可塑性はシングル・セル・レベルでの可塑性を示しているかという質問がなされた。樹立されたGSCがクローン集団であること、代謝特性が長期培養でも安定していることから、シングル・セル・レベルでの可塑性を反映すると考えられると回答された。また、GSC AとGSC Bをそれぞれ移植して形成された腫瘍の組織学的な相違点について問われた。GSC Bの腫瘍のほうが血管構造を多く認める傾向があり、出血所見も多い傾向がある。これは、酸化的リン酸化優位のGSC Bがより酸素需要が高いことを反映していると考えられると回答された。また、GSC AとGSC Bが協調的に相互作用している可能性が指摘され、実際にどのような生存戦略が想定しうるかに関する質問がなされた。解糖系優位のGSC Aが産生した乳酸を酸化的リン酸化優位のGSC Bが取り込み、ピルビン酸に変換してTCA回路で利用する、あるいは乳酸がGSC Bから生成されるアンモニアと相殺してpHの恒常性維持に寄与する可能性等が回答された。今回の結果から導かれる仮説が、ヒトの膠芽腫で観察されるどのような現象を説明できるかという質問がなされた。膠芽腫ではGSCのニッチとして低酸素ニッチと血管近傍ニッチが知られており、解糖系優位のGSC Aが低酸素ニッチ、酸化的リン酸化優位のGSC Bが血管近傍ニッチに存在する可能性があるという回答された。最後に、今回の研究成果をどのように臨床に応用していくかという質問がなされた。GSCの代謝多様性、可塑性を克服するには複数の薬剤を併用する必要があると考えられる。ヒトの膠芽腫の治療で近年VEGFの抗体であるアバスタチンが使われているが、アバスタチンは膠芽腫内の新生血管を正常化し酸素化を改善することで低酸素ニッチ破壊に効果があるのに対し、血管近傍ニッチGSCには効果が限定的であることが報告されている。血管近傍ニッチに存在すると考えられるGSC Bに効果のある代謝標的薬を開発し、アバスタチンとの併用療法に応用したいと回答された。</p> <p>以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残すものの、はじめてグリオーマ幹細胞の代謝多様性、代謝可塑性を示したという点で有意義な研究であると評価された。</p>				