

氏名	NEHA NAIR					
授与した学位	博士					
専攻分野の名称	工学					
学位授与番号	博甲第 5614 号					
学位授与の日付	平成29年 9月29日					
学位授与の要件	自然科学研究科 化学生命工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)					
学位論文の題目	Study of “Cancer Stem Cells and Tumor Microenvironment” using iPS cells (iPS 細胞を用いた “がん幹細胞と腫瘍微小環境” に関する研究)					
論文審査委員	教授	妹尾 昌治	教授	大槻 高史	教授	徳光 浩
学位論文内容の概要						
<p>Cancer stem cells (CSCs) are considered as cancer initiating cells in the tumor responsible for tumorigenesis and for resistance to radiation and chemotherapy. The tumor microenvironment plays a pivotal role in the growth and differentiation of CSCs maintaining tumor tissues. In this study, CSCs were prepared by conversion from mouse induced pluripotent stem (miPS) cells in the presence of the conditioned medium of human breast cancer derived cells. The resulting converted cells formed subcutaneous malignant tumors in nude mice and expressed key genes for pluripotency and CSC markers. The CSCs were finally established from the primary culture of excised tumor tissue. Sphere-forming CSCs were enriched from the cells and allowed to differentiate in adherent condition. Myofibroblast-like cells differentiating from these spheres were found and separated and expression of prominent cancer-associated fibroblast (CAF) associated genes and proteins were detected. CAFs represent a major proportion of stromal population in the tumor microenvironment responsible for tumor progression. In this study, the CSCs were hypothesized to be the major contributors of CAFs and iPSC-derived CSC model was employed to demonstrate the differentiation of CCS into CAF. First of all, conditioned medium derived from breast cancer cells induced the differentiation of iPS into CSCs. These CSCs were further found to differentiate into CAF indicating the presence of soluble factors facilitating these conversions. Previous reports have suggested heterogeneous subpopulations of CAFs in stromal compartment. In this study, conditioned medium derived from different cancer cells induced the differentiation of sphere forming CSCs into various subtypes of CAFs. These observations lead to the conclusion that factors in the tumor microenvironment support the maintenance of CSCs in addition to directing its differentiation towards specific lineages. The finding of present study provides novel insights on the role of tumor microenvironment in the sustenance of CSCs and its differentiated progenies. Development of therapy or drugs inhibiting the differentiation of CSCs to CAFs should be a great impact on cancer therapy in the future.</p>						

論文審査結果の要旨

がん幹細胞はがん細胞を生み出す起源となる細胞で、化学療法や放射線治療に耐性と考えられている。また、がん幹細胞が腫瘍組織の中で増殖と分化し続けるのは腫瘍微小環境によるものである。本研究では、がん幹細胞をマウス iPS 細胞からヒト乳癌細胞の培養上清存在下で培養して調製した。さらに、これをマウスの皮下に注射して腫瘍を形成させ、初代培養からがん幹細胞を樹立した。スフィア形成によりがん幹細胞を濃縮して接着培養に移すと筋線維芽細胞様に分化し、がん関連線維芽細胞 (CAF) の特徴を呈するようになった。CAF は腫瘍の間質の大部分を占める細胞でがんの進行に重要な役割を果たしている細胞である。そこで、がん幹細胞は CAF へ分化する可能性があるとして仮説を立て、iPS 細胞から調製したがん幹細胞を用いてこれを明らかにする目的で実験を行っている。最初に、乳がん細胞の培養上清を用いて iPS 細胞から誘導したがん幹細胞が、さらに分化して、種々の CAF に特徴的なマーカーが発現する様になることを確認して CAF への分化が明らかとなった。以前からすでに、間質の中には複数種類の CAF が存在すると考えられていたことから、異なるがん細胞の培養上清を用いてスフィアを形成するがん幹細胞を調製して、CAF への分化を試みると変化に富んだ CAF が現れることを示すこともできた。これらのことから腫瘍の微小環境はがん幹細胞の維持に貢献しており、がん幹細胞の分化を制御していると考えられた。この発見により、がん幹細胞の維持ばかりでなく、CAF への分化も腫瘍微小環境の役割であることが、初めて示された。この発見により、がん幹細胞が分化して CAF を生じるのを阻害する治療法開発の機会を生んだことにより、今までにない画期的ながん治療法が生まれる可能性がある。したがって、本研究で発見されたがん幹細胞の分化は、今後、新しいがん治療薬の開発およびスクリーニングに有用と考えられる。以上のことから、新規のがん治療法の開発を加速化することが期待できると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。