

氏 名	HAGER MAHMOUD ELSAYED MAHMOUD MANSOUR		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	学 術		
学位授与番号	博乙第	4 5 3 7	号
学位授与の日付	2 0 2 1 年 9 月 2 4 日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)		
学位論文の題目	Study on the metastatic potential of cancer stem cells induced from mouse iPSCs under different microenvironments (異なる微小環境下でマウス iPS 細胞から誘導されたがん幹細胞の転移能に関する研究)		
論文審査委員	教授 妹尾 昌治	教授 大槻 高史	准教授 佐藤 あやの
学位論文内容の要旨			
<p>Background: Cancer stem cells (CSCs) as subpopulation of cancer cells are considered to be responsible of tumor relapse, drug resistance and metastasis. Metastasis is one of major obstacle of tumor treating. Recently cancer stem cells are thought to be responsible for tumor metastasis. On the other hand, our group has developed novel cancer stem cells models derived from mouse induced pluripotent stem cells (miPSCs) in the presence of conditioned media (CM) from different cancer cell line cells. Moreover, we have reported that tumor-derived extracellular vesicles (tEVs) that are secreted from LLC cells induced the transformation of miPSCs into CSCs. Using that methods, we successfully established, lung, liver and breast cancer stem cell models.</p> <p>Method: In this study, we focused on evaluating the metastatic potential of CSCs developed in the presence of tumor-derived extracellular vesicles in comparison with CSCs developed in the presence of conditioned medium (CM) of cancer-derived cells using intraperitoneal injection. Cancer stem cells developed from Tumor-Derived Extracellular Vesicles isolated from LLC conditioned medium, BT954 conditioned medium and Huh7 conditioned medium were injected intraperitoneally in node mice.</p> <p>Result: Our result shows that cancer stem cells induced by different conditioned media have different metastasis pattern and could give insight on metastasis mechanisms of specific cancer stem cells to preferred sites. Our study could also promote more research in this direction benefiting from cancer stem cells induced from miPSCs.</p> <p>Conclusions:</p> <p>The CSCs were induced from miPSCs by the treatment with conditioned medium of different cancer cells. Depending on the conditioned medium, CSCs exhibited the ability to form different malignant tumors together with different range of metastatic potential. Since the miPSCs used in this study were derived from single cell source, the iPSCs were demonstrated to be pluripotent to develop different phenotypes of cancers depending on the microenvironment. Studies on the relationship between the heterogeneous potential of developing CSCs and the microenvironments will help understand the mechanism of developing various cancer phenotypes.</p>			

論文審査結果の要旨

がんは転移能が高いほど悪性度の高いことで知られるが、このメカニズムが詳細に解明されれば、がん治療の新たな方法を見出せる可能性がある。がん細胞の中でもがん幹細胞は、化学療法や放射線療法に耐性で、転移や再発の原因と考えられている。しかしながら、がん幹細胞を用いた転移モデルは現状では実用的なものがなく治療法開発の壁となっている。本論文では、三つの異なる微小環境、ルイス肺がん由来エクソソーム、乳がん細胞株BT549細胞由来培養上清、肝臓がん細胞株Huh7細胞由来培養上清を用いてマウス人工多能性幹（miPS）細胞から作成したがん幹細胞を用い、それらの転移能を調べる研究を行っている。具体的には、免疫不全マウスの腹腔に、それぞれのがん幹細胞を注射し、6週間後の腫瘍形成を調べて、その転移能を比較検討している。その結果、ルイス肺がん由来エクソソームにより生成したがん幹細胞は、肺、肝臓、膵臓および脾臓へ、乳がん細胞培養上清により生成したがん幹細胞は、肺、肝臓、膵臓および胃へ、肝臓がん細胞培養上清により生成したがん幹細胞は肝臓、膵臓および小腸への転移がそれぞれ認められた。肺転移は、腹腔から血流に細胞が浸潤したことを示しており明らかな転移である。また、肝臓では臓器内部から成長したものと臓器の表面から浸潤したものの両方が観察されたが、前者は肝臓特異的と言える肝細胞がんとなっていた。膵臓は形態的に小さく判断が難しいが転移の状況は臓器表面からの浸潤と見られた。胃への転移は臓器表面からの浸潤であった。小腸は特異な形態で成長しており小腸から伸びる門脈を取り囲むように複数の腫瘍が成長していた。脾臓での腫瘍はがん幹細胞の存在が他と比べて少なく膵臓から成長したものが浸潤したものと推察された。これらの転移巣から得られた初代培養細胞はいずれも移植したがん幹細胞由来であると同時に、がん幹細胞のマーカーと転移マーカーを強く発現していた。これらの結果から、がん幹細胞は転移浸潤性が高く、その未分化性にしたがって、臓器特異的な微小環境に順応して異なる形態の腫瘍を形成する能力を有することおよびがん幹細胞の転移浸潤モデルを種々な形で確立することが可能であることが示された。したがって、本研究で得られたがん幹細胞の転移浸潤モデルは、今後、がんの転移浸潤メカニズムの研究やがん治療法開発に新しい材料を提供する可能性が高いと期待されると認め、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。