

氏名	二宮 卓之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第5649号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Iron depletion is a novel therapeutic strategy to target cancer stem cells (除鉄による癌幹細胞を標的とする新しい治療戦略)
論文審査委員	教授 前田嘉信 教授 堀田勝幸 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

人間の健康には適度な鉄は不可欠である。しかし、過剰な鉄はフリーラジカルの形成を促す触媒となり、癌を引き起こす事が知られている。

癌幹細胞は幹細胞性の特徴である自己複製能と分化能を維持し、腫瘍形成と転移を促す原因と考えられている。本研究で我々はマウス iPS 細胞から誘導して作製された癌幹細胞モデルである miPS-LLCcm 細胞を用い、癌幹細胞の増殖と幹細胞性の維持に鉄が関わっているか検証した。抗腫瘍薬であるフルオロウラシルとシスプラチンは miPS-LLCcm の増殖を抑制したが、Nanog, Sox2, c-Myc, Oct3/4, Klf4 といった幹細胞マーカーの発現に変化は認められなかった。対照的に鉄キレート剤であるデフェラシロクスとデフェロキサミンを用いた除鉄を行うと、miPS-LLCcm は増殖が抑制され、さらに幹細胞マーカーの発現も抑制した。マウス同種移植モデルでは、デフェラシロクスは miPS-LLCcm の腫瘍増殖を抑制し、Nanog と Sox2 の発現も抑制した。

これらの結果は、鉄は癌幹細胞の増殖と幹細胞性の維持にきわめて重要である事を示唆し、除鉄は癌幹細胞を標的とした新しい治療戦略になり得ると考えられた。

論文審査結果の要旨

癌幹細胞は幹細胞の特徴である自己複製能と分化能を維持し、腫瘍形成と再発、転移に関わると考えられている。過剰な鉄は癌を引き起こし、臨床的にも除鉄療法が抗腫瘍効果を発揮する可能性が指摘されている。

本研究では、マウス iPS 細胞から誘導し作成された癌幹細胞モデルである miPS-LLCcm 細胞を用い、癌幹細胞の増殖と幹細胞性維持に鉄が関わっているかを検討した。フルオロウラシルやシスプラチンと言った抗癌剤は miPS-LLCcm 細胞の増殖を抑制したが、Nanog などの幹細胞マーカーの発現には変化を及ぼさなかった。一方、鉄キレート剤は増殖抑制とともに幹細胞マーカーを抑制し、これまでの抗癌剤治療とはことなる癌幹細胞への作用と考えられた。

委員からは miPS-LLCcm 細胞が癌幹細胞として考えてよいかとの質問があり、本研究者からは本研究から得られる知見とその限界について回答があった。また、今後の臨床展開やメカニズムに迫る研究への質問があり今後の展開が期待された。

本研究は、除鉄療法がこれまでの抗癌剤治療とはことなる癌幹細胞への作用を有する可能性を示唆し、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。