

氏名	桂 佑貴
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6037号
学位授与の日付	令和元年9月25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	A Novel Combination Cancer Therapy with Iron Chelator Targeting Cancer Stem Cells via Suppressing Stemness (鉄キレート剤併用療法による幹細胞性制御を介した、新規 癌幹細胞治療)
論文審査委員	教授 前田嘉信 教授 吉野 正 准教授 高木章乃夫

学位論文内容の要旨

生体内における鉄過剰は発癌の原因となり、癌の進行にも関わると考えられているが、詳細は未だ不明である。我々は癌の悪性度に深く関わる癌幹細胞性が鉄代謝と関連があり、鉄代謝の制御が新規癌幹細胞治療法になり得るかを検証した。幹細胞のヒエラルキーにおいて、胚性幹細胞(Embryonic stem cell: ESc)は、多能性、多分化能を有し、非常に幹細胞性の高い上位に位置する。また癌幹細胞の中には ESc と共通の幹細胞遺伝子の発現を有するものが存在することが報告されている。この点に着目し、ESc と類似した特徴を持つ人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell: iPSc)及び、ヒト癌細胞株で同様の幹細胞遺伝子発現を有する癌種を選定し使用した。経口鉄キレート剤である Deferasirox を用いた除鉄療法は、幹細胞マーカー及び自己複製能を *in vitro* の実験で抑制した。さらに Deferasirox とシスプラチンによる併用療法は単剤療法と比較して、有意に抗腫瘍効果を認めた。鉄代謝は癌幹細胞の幹細胞性維持に関与しており、鉄キレート剤と化学療法の併用療法は癌幹細胞治療の新規アプローチになりうることが示唆された。

論文審査結果の要旨

鉄過剰はがんの発生やがんの進行にも関わると考えられるがその詳細は不明である。

本研究では、がんの幹細胞性に鉄過剰が関与しているとの仮説のもと、人工多能性幹細胞およびヒト癌細胞株を用いて検討している。除鉄剤は人工多能性幹細胞の幹細胞遺伝子マーカーを低下させ、幹細胞性を低下させることを *in vitro* で見出した。また、*in vivo* でも人工多能性幹細胞由来の腫瘍形成が抑制された。次に細胞株でも同様な *in vitro*, *in vivo* での除鉄剤の効果を明らかにした。さらに殺細胞性の抗癌剤との併用効果を明らかにし、新規の治療戦略になり得ることが示唆された。

委員からは癌細胞株からの幹細胞分離を試みて上記を証明すること、幹細胞性の評価方法、除鉄剤のアポトーシス誘導作用について質問があり、発表者と討議を行った。また、今後の基礎研究の方向性と臨床研究についても討議を行った。

本研究は、除鉄療法が癌細胞の幹細胞性を低下させ、殺細胞性の抗癌剤との併用により効果が増強することを明らかにしている。新規の治療戦略になり得ることが示唆された価値ある業績と考えられる。

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。