

氏 名	SAID MOHAMED ABDELSABOUR AFIFY
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第6059号
学位授与の日付	2019年 9月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 生命医用工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Studies on the Liver Cancer Stem Cells developed in the microenvironment of Hepatocellular carcinoma (肝細胞がんの微小環境下において生成するがん幹細胞の研究)
論文審査委員	教授 妹尾昌治 教授 徳光 浩 教授 井出 徹
学位論文内容の概要	
<p>Liver cancer is the second most common cause of cancer-related death. Every type of tumors including liver cancer contains cancer stem cells (CSCs). To date, the molecular mechanism regulating the development of liver CSCs remains unknown.</p> <p>In this study, we tried to generate new model of liver CSCs converting mouse induced pluripotent stem cells (miPSCs) with conditioned medium (CM) from hepatocellular carcinoma (HCC) cell line Huh7 cells. miPSCs treated with CM (5×10^5), were injected into the liver of BALB/c nude mice. The developed tumors were then excised and analyzed. The primary cultured cells from the malignant tumor possessed self-renewal capacity, differentiation potential and tumorigenicity in vivo, which were found rich in liver cancer associated markers as well as CSC markers.</p> <p>We can demonstrate that conversion of miPSCs into liver CSCs will be important to assess the molecular mechanisms necessary to develop liver CSCs which could help in defeat liver cancer.</p>	

論文審査結果の要旨

肝臓がんは悪性度の高いがんとして知られるが、中でも肝細胞がんは組織学的によく知られている肝臓がんである。肝細胞がんの生成には複雑に多段階が関与していることが組織学的には指摘されている。また、現在では、がん肝細胞の存在は肝臓がん生成初期に必要であり、肝臓がんの再発において重要な役割を担っていると考えられている。しかしながら、これまでの研究はがん組織に存在するがん細胞の研究が主であり、分子レベルでの肝細胞がんの生成メカニズムについてはまだよくわかっていない。本論文では、幹細胞には幹細胞性微小環境が存在するように、慢性炎症のような場合にこの微小環境内の均衡が崩れてがん幹細胞の発生を引き金を引くがん細胞誘導性微小環境の存在が生じると仮定して、人工多能性幹（iPS）細胞から肝臓がん肝細胞の誘導を試みている。具体的には種々のヒト肝臓がん細胞株の培養上清を用いて iPS 細胞を培養しその結果、Huh7 細胞株の培養上清で培養した iPS 細胞をマウスの肝臓に移植して形成した腫瘍から得られた初代培養細胞は、腫瘍形成能に富み、肝臓がんのマーカーであるアルファフェトプロテイン、グリピカン 3、サイトケラチン 19、癌胎児性抗原を優位に発現していた。さらに、近年肝臓がん幹細胞マーカーとして認められるようになった CD24、CD44 および CD133 も iPS 細胞に比べて発現の上昇が認められた。この傾向は、肝臓に移植して形成した腫瘍の初代培養細胞すべてで確認されたことから肝臓がん幹細胞を得る方法の樹立に至ったと考えられた。また、この初代培養細胞は、肝臓から肺への転移能を示した。この細胞を脾臓に移植すると肝臓への転移とともに肺への転移が常に観察できた。このような細胞は肝臓がん由来細胞株の培養上清で iPS 細胞を培養することで常に得られる訳ではなく Huh7 細胞に特異的であることから、Huh7 細胞の分泌する物質に焦点を当てて、肝臓がん幹細胞生成のメカニズム解明の一步に近づくと考えられる。したがって、本研究で得られた肝臓がん幹細胞モデルは、今後、肝臓がん発生のメカニズム研究に新しい方法を提供する可能性が高いと考えられる。以上のことから、新規の肝臓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。