

氏名	HEND MAGDY ABDELHAMID NAWARA		
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	6261	号
学位授与の日付	2020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 effect of bioactive molecules derived from medicinal plants on cancer stem cells (薬用植物由来生理活性分子のがん幹細胞に対する効果の研究)		
論文審査委員	教授 妹尾 昌治	教授 井出 徹	教授 大槻 高史
学位論文内容の要旨			
<p>Cancer is a global disease that occurs by the accumulation of mutations in the cells of the body. Drug resistance, which impairs the effectiveness of anti-cancer drugs, is one of the most common problems in cancer therapy, and resistance to chemotherapeutic agents exerts a negative impact on the survival rate of cancer patients. However, the causes of drug resistance are numerous and complex. Various factors result in therapeutic failure, such as genetic mutations that promote heterogeneous populations and the presence of cancer stem cells (CSCs), as reviewed elsewhere. CSCs represent a small population of cancer cells with a low proliferation rate and a high tumorigenic potential.</p> <p>Due to drug resistance of CSCs against most of anticancer agents, nowadays the combination therapy is considered a persuasive method to achieve successful chemotherapeutic treatment. The combination of multiple anticancer agents sometimes allows the reduction of the drug dose, demonstrating higher response rates, superior safety, and efficacy to monotherapies and avoids the evolution of multi-drug resistance to administered drugs.</p> <p>In this study, we evaluated the combination of two different conventional drugs, paclitaxel and sorafenib, employing the CSCs developed from mouse iPSCs in the presence of the CM from human breast cancer cell line BT549 and liver cancer cell line Huh7.</p>			

論文審査結果の要旨

がん治療には、外科手術や放射線など種々の方法が利用されているが、化学療法は多くの場合で採用されている。しかし、化学療法において利用される制がん剤の奏効率は単独の場合では高々30から40%しか期待できず、懸念されるのはその副作用であり、効果が無い場合には副作用で苦しむだけになる事もある。さらに、腫瘍組織は均一ではなく、がん幹細胞が生み出す細胞がその要因の一つと考えられているため、治療の対象として重要だが、がん幹細胞は化学療法や放射線治療に耐性があり、転移や再発の原因となっていると考えられる。本論文では、iPS細胞から誘導したがん幹細胞を対象とし、チューブリンの重合を安定化するパクリタキセルと細胞内のリン酸化酵素を阻害するソラフェニブという異なる作用点を有する制がん剤を同時に併用する組み合わせについてその効果を検討している。パクリタキセルについては一般に効果が強く、がん幹細胞に対しても200nMオーダーで毒性が観察された。しかし、この制がん剤は様々な副作用を持つ事が知られており、この効果をさらに低濃度で発揮する事ができれば、実用性が高い。一方、ソラフェニブは制がん剤として単独で使用するには毒性が弱く、本研究で用いたがん幹細胞に対しては5 μ M以下では毒性が認められない。ところが、ソラフェニブ1 μ M存在下でのパクリタキセルの効果は顕著に増強され、1から4nMオーダーに下げることが可能である事を見出した。また、この制がん剤による細胞毒性効果は、がん幹細胞の特徴である自己複製、血管新生、転移を抑制する傾向として捉える事に成功しており、副作用を軽減させるだけでなく、がん幹細胞治療に向けた新しい併用の組み合わせであることを示唆することができた。

以上より、本論文で構築されたパクリタキセルとソラフェニブを併用する方法は、がん幹細胞の抑制効果として新しいだけでなく、パクリタキセルの副作用を軽減させると認められる。さらに、一般的に高価ながん治療の低価格化にも繋がり、その実用性を十分に高めた可能性も期待できると認め、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。