

氏名	SANCHEZ CALLE Anna
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第5560号
学位授与の日付	平成29年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科 化学生命工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Studies on iPSCs-converted pancreatic Cancer Stem Cells (iPS細胞から誘導した膵臓がん幹細胞に関する研究)
論文審査委員	教授 妹尾 昌治 教授 徳光 浩 教授 井出 徹

学位論文内容の要旨

In this study we proposed a cutting-edge model for the study of pancreatic cancer stem cells (CSCs) generated from iPSCs that only under the influence of the conditioned medium from pancreatic cancer cell lines confer them CSCs properties and recapitulate the pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) phenotype. It is important to note that CSCcm lines have not been subjected to any genetic manipulation and that RNA-sequencing analysis has shown no evidence of single point mutations for the Kras oncogene. The histopathological features of xenograft tumours from the distinct CSCcm lines resembled PDAC phenotype and the molecular characterization by means of RNA-seq analysis consistently remarked the primary cultures (1st CSCcm) to be potential candidates to represent the pancreatic CSCs which gives rise to progenies (2nd CSCcm and 3rd CSCcm) with established pancreatic cancer molecular pattern. Therefore, PDAC-CSCcm model may provide new insights about the actual occurrence of the pancreatic cancer leading to develop different approaches for the early detection and find new effectors in order to target CSCs and abrogate the progression of this fatal disease.

論文審査結果の要旨

膵臓がんは、悪性度が高い上に予後が悪く死亡率の高いがんの一つである。他の臓器のがんと比べると検査が難しく、そのため早期発見が困難で、ここ何十年もの間、治療が難しいことでよく知られている。このような膵臓がんに対して、がんの発生と成長段階を解析できるような“新しい膵臓がんモデル”があれば、治療の研究の進展が大きく期待できる。本論文では、膵臓がんを対象とし、iPS細胞からがん幹細胞を作り出す方法を応用して、新しいモデルの作成を試みている。まず、ヒトの2種類の異なる膵臓がん由来細胞株の培養上清を用いて、マウスiPS細胞を培養し、iPS細胞をがん幹細胞へ誘導できることを確認した。さらに、このがん幹細胞をヌードマウスの皮下に移植すると、膵臓腺管がん (pancreatic ductal adenocarcinoma : PDAC) の形態、つまり膵臓がんになることを突き止めた。これら、一連の成果は、従来の遺伝子の変異や挿入欠失などの操作を行わずに臓器に特異的ながん(腫瘍)を人為的に作り出したものであり、世界で初めての成功である。この研究成果の注目すべき点は、がん幹細胞を正常な膵組織に移植して形成した腫瘍が、腺房-導管異形成 (acinar to ductal metaplasia : ADM) や膵上皮内腫瘍性病変 (Pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) , 膵臓腺管がん (pancreatic ductal adenocarcinoma : PDAC) といった、膵臓がんの臨床像に特徴的な形態を示していることである。形成されたがん細胞には特徴的な遺伝子の変異は見られず、特に著名ながん遺伝子Krasにも変異が無かったことから、世界的に新しいがんの初期発生モデルと言える。本研究成果は、これまでのがん研究や治療研究をさらに深化させるものであり、新しい研究モデルとして大いに貢献することが期待される。

ここで確立された世界初の人工的膵臓がんモデルは、今後、膵臓がんの病態解明ならびに治療薬の開発およびスクリーニングに有用と考えられる。以上のことから、臨床、非臨床の両面から、新規の膵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。