

氏名	MONZUR SADIA		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	統合科学		
学位授与番号	博甲第	6663	号
学位授与の日付	2022年 3月 25日		
学位授与の要件	ヘルスシステム統合科学研究科 ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Anti-CSC effect of NADPH oxidase inhibitor (NADPH オキシダーゼ阻害剤の抗 CSC 効果)		
論文審査委員	教授 大槻 高史	教授 松尾 俊彦	教授 妹尾 昌治
学位論文内容の要旨			
<p>Chapter 1. General introduction</p> <p>In this chapter I summarized the key characteristics of Cancer stem cells to paint an overall picture of CSC and introduced the concepts of the role of NADPH oxidases in Cancer stem cells.</p> <p>Chapter 2. Screening NADPH oxidase inhibitors</p> <p>I employed an MTT assay to check the effect of different NOX inhibitors on miPS cell derived cancer stem cell model mips-HUH7cmP cells to screening in vitro efficacy of novel NOX inhibitors.</p> <p>Chapter 3. Effect of DPI on liver cancer stem cells</p> <p>Chapter 3 summarizes the effect of Diphenyliodonium chloride on CSC model miPS-HUH7cmP cells. Diphenyleneiodonium (DPI) is NADPH oxidase inhibitor. Here we tried to reevaluate DPI as an anticancer drug by assessing its effect on iPS derived cancer stem cell model in both 2D and 3D culture conditions.</p> <p>Chapter 4. A trial to establish Glioblastoma stem cells</p> <p>To evaluate this, I tried to establish Glioblastoma cancer stem cells from miPS stem cells using conditioned media from 3 types of Glioblastoma cell lines, GI1, U251MG and A172. Out of the 3-condition media only A172 and U251MG condition media treated cells exhibited cancer stem cell like properties in in vitro and In vivo conditions. However, evaluation of role of NADPH oxidase is yet to be evaluated.</p>			

論文審査結果の要旨

がんは日本のみならず諸外国においても疾病による死亡原因の上位を占めており、有効な治療方法の研究開発が長年に渡り続けられている。がんはがん幹細胞の生成に始まり、がん幹細胞が自己複製と分化を繰り返して不均一な細胞集団として成長する。しかしながら、このがん幹細胞は化学療法や放射線療法に耐性で再発や転移の原因と考えられており、がん治療が困難な理由に挙げられる。化学療法については、抗がん剤の多くが DNA 複製や細胞骨格形成を標的にしており、がん幹細胞を標的するには異なる視点で細胞の性質を捉えるが必要であると言える。本論文では、細胞に普遍的なエネルギー代謝に焦点を当て、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)-オキシダーゼを阻害してアデノシン三リン酸(ATP)合成を阻害する効果をマウス人工多能性幹細胞(iPS細胞)から誘導したがん幹細胞を利用して検討している。NADPH オキシダーゼ阻害剤としてジフェニレンヨードニウムクロリド(DPI)を用いて評価した結果、DPI はがん幹細胞の増殖に対する 50%阻害 700 nM, スフィア形成能で評価する自己複製能に対する 50%阻害 5 nM, 分化能に対する 50%阻害 9 nM, コロニー形成で評価する造腫瘍能に対する 50%阻害 12 nM, スクラッチアッセイによる細胞遊走能に対する 50%阻害は 0.1~1 μ M という結果であった。比較対照として用いた別の NADPH オキシダーゼ阻害剤 VAS2870 ではいずれの評価に対しても十分な効果は認められていない。これらの結果から、DPI はがん幹細胞の特徴である自己複製能、分化能および造腫瘍能を高い効率で阻害することがわかった。しかし、制がん剤の 1 次スクリーニングで一般的に評価される増殖阻害では顕著な効果を示せず、がん幹細胞は従来どおり抗がん剤に耐性と判定される可能性が高いことも同時に判明した。これらの結果から、がん幹細胞に対する薬剤のスクリーニングには、標的となる細胞に対する作用点について新たな視点を設定し、がん幹細胞の特徴を踏まえた評価を行うことが重要であることが示唆された。この発見は、がん幹細胞を標的とするがん治療法の研究開発において重要な指針を与え、今後のがん研究およびがん治療法開発に貢献する可能性が高いと期待されると認め、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。