

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 石井 文彩

〔題名〕

Histological Characterization of the Tumorigenic “Peri-Necrotic Niche” Harboring Quiescent Stem-like Tumor Cells in Glioblastoma

(膠芽腫における増殖静止期の幹細胞様腫瘍細胞を含む「壊死巣周囲ニッチ」の組織学的検討)

〔要旨〕

背景：幹細胞様の腫瘍細胞のニッチを解明することは、膠芽腫の病態を理解し、制御するために重要である。正常あるいは腫瘍組織の幹細胞において、幹細胞機能を長期にわたって維持するための共通の機序として、細胞周期が静止期にあることが推測されている。我々は以前の研究で、hypoxia-inducible factor (HIF) -1α によって造血幹細胞の細胞周期が静止期に誘導され、長期にわたる高い骨髄再構築能を示すことを明らかにした。この研究結果に基づき、我々はヒト星細胞系腫瘍においてもHIF- 1α に制御された静止期の幹細胞様の腫瘍細胞が存在していて、長期にわたる腫瘍形成能を維持しているのではないかと考え、その細胞のニッチを組織学的に検討した。

方法：星細胞系腫瘍 (WHO grade II-IV) の組織切片において、HIF- 1α 陽性の静止期の幹細胞様の腫瘍細胞およびそのニッチを可視化するために、免疫多重染色を用いた。更に、膠芽腫の培養細胞のスフェロイドを用いてこのニッチのモデルを作製し、スフェア形成アッセイによりこのニッチが腫瘍形成能におよぼす影響を評価した。

結果：HIF- 1α 陽性の静止期の幹細胞様の腫瘍細胞を膠芽腫に少数認めたが、grade II, IIIの星細胞系腫瘍には認めなかった。これらの細胞は、大きな壊死巣と血管の間に局在しており、血管より壊死巣に近接していた。これは、これらの細胞が適度な低酸素環境をニッチとしていることを示唆している。我々は、膠芽腫の培養細胞のスフェロイドを適度な低酸素条件下で培養することにより、HIF- 1α 陽性の静止期の幹細胞様の腫瘍細胞を含むニッチのモデルを作製した。このモデルにおいて、HIF- 1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞の出現はスフェア形成能の亢進と関連していた。

結論：これらの結果は、膠芽腫において、HIF- 1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞を含む「壊死巣周囲ニッチ」が高い腫瘍形成能に寄与している可能性を示しており、膠芽腫を制御するための新たな治療標的として期待される。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1440 号	氏 名	石井 文彩
論文審査担当者	主査教授	神 田 隆	
	副査教授	鈴木 備保	
	副査教授	池 田 桑 二	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Histological Characterization of the Tumorigenic “Peri-Necrotic Niche” Harboring Quiescent Stem-like Tumor Cells in Glioblastoma			
(膠芽腫における増殖静止期の幹細胞様腫瘍細胞を含む「壊死巣周囲ニッチ」の組織学的検討)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
掲載雑誌名 PLoS One. 2016 Jan 22;11 (1) :e0147366. doi: 10.1371/journal.pone.0147366. eCollection 2016.			
(論文審査の要旨)			
<p>背景：幹細胞様腫瘍細胞のニッチを解明することは、膠芽腫の病態を理解し、制御するために重要である。正常あるいは腫瘍組織の幹細胞において、幹細胞機能を長期にわたって維持するための共通の機序として、細胞周期が静止期にあることが推測されている。我々は以前の研究で、hypoxia-inducible factor (HIF) -1α によって造血幹細胞の細胞周期が静止期に誘導され、長期にわたる高い骨髄再構築能を示すことを明らかにした。この研究結果に基づき、我々はヒト星細胞系腫瘍においても HIF-1α に制御された静止期の幹細胞様腫瘍細胞が存在していて、長期にわたる腫瘍形成能を維持しているのではないかと考え、その細胞のニッチを組織学的に検討した。</p> <p>方法：星細胞系腫瘍 (WHO grade II-IV) の組織切片において、HIF-1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞およびそのニッチを可視化するために、免疫多重染色を用いた。更に、膠芽腫の培養細胞のスフェロイドを用いてこのニッチのモデルを作製し、スフェア形成アッセイによりこのニッチが腫瘍形成能におよぼす影響を評価した。</p> <p>結果：HIF-1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞を膠芽腫に少数認めたが、grade II, III の星細胞系腫瘍には認めなかった。これらの細胞は、大きな壊死巣と血管の間に局在しており、血管より壊死巣に近接していた。これは、これらの細胞が適度な低酸素環境をニッチとしていることを示唆している。我々は、膠芽腫の培養細胞のスフェロイドを適度な低酸素条件下で培養することにより、HIF-1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞を含むニッチのモデルを作製した。このモデルにおいて、HIF-1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞の出現はスフェア形成能の亢進と関連していた。</p> <p>結論：これらの結果は、膠芽腫において、HIF-1α 陽性の静止期の幹細胞様腫瘍細胞を含む「壊死巣周囲ニッチ」が高い腫瘍形成能に寄与している可能性を示しており、膠芽腫を制御するための新たな治療標的として期待される。</p> <p>従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は平成27年2月15日実施の論文内容とそれに関した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
備考	審査の要旨は800字以内とすること。		