

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松隈 聰

〔題名〕 Calreticulinは膵癌幹細胞様細胞に高発現している。

〔要旨〕

【背景】膵癌は、化学療法や放射線治療に抵抗性を示し、根治切除後の再発率も高い高悪性度腫瘍である。最近の研究により、癌組織中に少数含まれる癌幹細胞様細胞 (cancer stem-like cells: CSLCs) が、治療抵抗性や再発、転移に関与することが示されており、膵癌の根治のためには、CSLCs に対する治療の開発が急務である。

【目的と方法】膵癌CSLCs (Pancreatic CSLCs: P-CSLCs) のバイオマーカーおよび治療標的を同定することを目的とした。膵癌細胞株から誘導したP-CSLCs豊富な細胞集団と親細胞のタンパク発現を2次元電気泳動法で比較し、P-CSLCsに高発現したスポットを切り出し、高発現タンパクを質量分析法で同定した。同タンパクのP-CSLCsでの発現をフローサイトメトリーで解析し、さらに治癒切除した膵癌症例の切除標本 (n=80) を用いて、免疫染色による同タンパクの発現と予後についてCox比例ハザード解析を用いて検討した。

【結果】P-CSLCsに高発現しているタンパクとして、Calreticulin (CRT) を同定した。フローサイトメトリーでは、CRTは主にP-CSLCsの細胞膜上に発現し、P-CSLCsのマーカーの一つであるCD44v9の発現レベルとは独立していた。さらに、CRT^{high}/CD44v9^{low}な細胞集団のATP binding cassetteの活性は、CRT^{low}/CD44v9^{high}な細胞集団と比較し、有意に高かった。臨床検体の解析では、CRT発現は、年齢、術後補助療法と共に独立した予後規定因子であった。

【考察】CRTはP-CSLCsに高発現し、膵癌患者の予後悪化と関連している。CRTをP-CSLCsの表面マーカーとして用いることにより、複合的な表面マーカーを用いて検索していたP-CSLCsを、単一の表面マーカーで検索することが可能になった。さらに、CRT自体がP-CSLCsに対する治療の標的となりえる。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1487 号	氏 名	松隈 聡
論文審査担当者	主査教授	池田 栄二	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 浩昭	
学位論文題目 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Calreticulin は膵癌幹細胞様細胞に高発現している。			
学位論文の関連論文題目 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Calreticulin is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells. (Calreticulin は膵癌幹細胞様細胞に高発現している。)			
掲載雑誌名 Cancer science 第 107 巻 第 11 号 P. 1599~1609 (2016 年 11 月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】膵癌は、化学療法や放射線治療に抵抗性を示し、仮に根治切除を施行しえても高率に再発する、悪性度の高い難治性の癌である。近年、癌組織中に少数含まれる癌幹細胞様細胞 (cancer stem-like cells: CSLCs) が、治療抵抗性や転移、再発に強く関与していることが注目されており、治療成績向上のためには膵癌における癌幹細胞の特性に関する検討は重要である。</p> <p>【目的と方法】本研究は、膵癌 CSLCs (Pancreatic CSLCs: P-CSLCs) のバイオマーカーおよび治療標的を同定することを目的とした。既報の方法 (Watanabe Y, et al. Int J Oncol 2014) を用いて、膵癌細胞株から誘導した P-CSLCs 豊富な細胞集団と親細胞のタンパク発現を 2 次元電気泳動法で比較し、P-CSLCs に高発現したスポットを切り出し、質量分析法で同定した。同タンパクの P-CSLCs での発現をフローサイトメトリーで解析し、さらに治癒切除した膵癌症例の切除標本 (n=80) を用いて、免疫染色による同タンパクの発現と予後について Cox 比例ハザード解析を用いて検討した。</p> <p>【結果】P-CSLCs に高発現しているタンパクとして、Calreticulin (CRT) を同定した。フローサイトメトリーでは、主に P-CSLCs の細胞膜上に発現し、P-CSLCs の他のマーカーの一つである CD44v9 と CRT の発現レベルは独立していた。さらに、CRT^{high}/CD44v9^{low} な細胞集団の ATP binding cassette の活性は、CRT^{low}/CD44v9^{high} な細胞集団と比較し、明らかに高かった。臨床検体による解析では、CRT 発現は、年齢、術後補助療法と共に独立した予後規定因子であった。</p> <p>【考察】P-CSLCs は CD24⁺/CD44⁺/ESA⁺ という複数の表面マーカーを同時に発現した細胞として報告された (Li C, et al. Cancer research 2007)。また ATP binding cassette の活性上昇を用いて P-CSLCs を同定するという方法もあるが、高額な UV レーザーを搭載した flow cytometer が必要である。今回の検討では、CRT は ATP binding cassette 活性の高い細胞の表面に発現しており、CRT を用いることにより、一般的な flow cytometer で、かつ単一の表面マーカーで P-CSLCs を同定することができると考えられた。</p> <p>【結語】CRT は単一で P-CSLCs を同定する新たな表面マーカーかつ P-CSLCs に対する治療の標的になりえる。</p>			
<p>本研究は、膵癌幹細胞様細胞 (P-CSLCs) に高発現している分子として calreticulin を同定し、さらに同分子が P-CSLCs の新たな表面マーカーとなりえることを明らかにした論文である。 よって学位論文として十分な価値があるものと認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。