

# 審査の結果の要旨

氏名 川上 隆兵

本論文は3章からなり、第1章では患者由来胃癌細胞における、遺伝子発現の不均一性に対する細胞傷害性抗がん剤の影響、第2章では抗がん剤処理後に残存する胃癌細胞において発現が亢進する、アルデヒド脱水素酵素 ALDH1A3 の細胞増殖への寄与、第3章では ALDH1A3-mTOR 経路を介した胃癌細胞の増殖とそれに基づく併用療法について述べられている。

本論文の背景として、我が国では年間4万5千人以上もの人々が胃癌で死亡しており、その克服は長年の課題となっている。進行・再発胃癌には薬物療法が適用されるが、その治療効果は限定的であり、根治療法の確立が望まれている。論文提出者は、自身の修士課程の学位研究において、患者由来の不均一な胃癌細胞集団を抗がん剤で処理した際、残存する細胞（*persister* 細胞）は表面マーカー分子の発現などで、再発の一因となるいわゆる「がん幹細胞」と同等の特徴を有するものの、*in vivo* 造腫瘍性（*tumor-initiating potential*）などにおいては、がん幹細胞とは異なる挙動を示すことを明らかにしている。これらを踏まえて本論文では、抗がん剤治療後の胃癌 *persister* 細胞の数を減少させるための標的分子について論じられている。

第1章では、患者由来胃癌細胞の不均一性と、これに細胞傷害性抗がん剤を

処理したときの影響が述べられている。論文提出者は胃系譜関連因子、幹細胞関連因子、および細胞傷害性抗がん剤による刺激で発現が亢進する因子として、47種類の遺伝子を選別し、これらの発現を指標にシングルセル解析を行うことで、同細胞集団の不均一性の変化を観察した。この解析により、定常状態では細胞ごとの発現に顕著な不均一性を認めたアルデヒド脱水素酵素 ALDH1A3 が、抗がん剤 5-フルオロウラシル (5-FU) の処理後に一様に発現上昇することを見出している。

第2章では、患者由来胃がん細胞のコロニー性の増殖に ALDH1A3 が寄与していること、さらには免疫不全マウスを用いた皮下ゼノグラフトモデルにおいて、5-FU 治療後の腫瘍内で ALDH1A3 の発現が上昇することなどが述べられている。ALDH には 19 種類のアイソザイム遺伝子が存在するが、それらのなかでも ALDH1A3 の発現が突出して上昇したことは、同アイソザイムの重要性を示唆する知見として興味深い。論文提出者はさらに、組織マイクロアレイの免疫染色パターン、および公的データベースの臨床予後データを精査することで、ALDH1A3 の発現は、ステージ3以降の胃がんで高い傾向を示し、予後不良とも関連することを見出している。

第3章では、患者由来胃がん細胞において、ALDH1A3 は mTOR シグナル経路の活性維持に寄与することが述べられている。論文提出者は、ALDH1A3 の発現を恒常的に抑制した患者由来胃がん細胞株を樹立し、それらの網羅的遺伝子発現解析を行うことで、ALDH1A3 が細胞の生存・増殖に寄与する mTOR 経路のシグナルを高めていることを突き止めた。さらに、患者由来胃がん細胞に 5-FU

と mTOR 阻害剤テムシロリムスを同時に処理すると、それぞれを単剤で処理した場合よりも、**persister** 細胞の数が減少することを見出している。

以上のように本論文は、抗がん剤曝露後の胃がん **persister** 細胞の数を減少させる標的分子として、ALDH1A3 および mTOR 経路を同定している。論文提出者はさらに、従来型の安定に樹立された培養胃がん細胞株でなく、腫瘍内の細胞不均一性を反映していると予想される患者由来胃がん細胞のシングルセル解析を通じて、**persister** 細胞は、(1) もとから抗がん剤に耐性を示す細胞亜集団と、(2) 抗がん剤刺激に適応応答した細胞亜集団とで構成される可能性を提唱している。これらの成果は、進行・再発胃がんに対する薬物療法の治療成績を向上させ、さらには根治を達成させる、新たながん分子標的治療法を考案するための基盤的知見として重要である。

なお、本論文は、全体を通して東京大学 清宮啓之客員准教授、公益財団法人がん研究会 馬島哲夫主任研究員との共同研究、患者由来胃がん細胞の単離については公益財団法人がん研究会 熊谷厚志医長、佐野武病院長、水沼信之前部長、山口研成院長補佐、川田直美特任研究助手との共同研究、病理組織の観察については公益財団法人がん研究会 右田敏郎客員研究員との共同研究であるが、全体を通して、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。