

論文審査の結果の要旨

氏名 大内 梨江

本論文は4章からなり、第1章ではヒト神経膠芽腫由来のがん幹細胞（神経膠腫幹細胞）を分化させて生じた非幹神経膠腫細胞（non-stem glioma stem cells: NSGCs）のテロメラーゼ活性消失と細胞増殖の停止、第2章ではNSGCsにおける細胞老化、第3章では老化したNSGCsにおける血管新生関連液性因子の細胞外への放出、第4章では老化NSGCsによる血管新生の促進と神経膠腫幹細胞（glioma stem cells: GSCs）に由来する腫瘍形成の向上について述べられている。

本論文の背景として、論文提出者は、難治がんである神経膠芽腫における細胞集団の不均一性、とりわけGSCsをヒエラルキーの頂点とする腫瘍内がん細胞亜集団の存在に着目している。GSCsはいわゆるがん幹細胞であり、腫瘍の発生や治療抵抗性、さらには疾患再発の一因として捉えられてきたが、論文提出者は、GSCsが幹細胞性を消失したあとのNSGCsの性質およびNSGCsが腫瘍全体に与える影響を詳細に調べている。

第1章では、GSCsを血清刺激して幹細胞性を消失させたあとのNSGCsが、テロメラーゼ活性を消失してテロメアを徐々に短縮すること、最終的に

細胞増殖を停止することが述べられている。NSGCs のテロメア動態を詳細に調べた報告はこれまでになく、論文提出者の発見は、NSGCs が腫瘍体積の増大に寄与しつつも、その分裂可能回数は有限であることを示唆している。一般にこのような性質は従来法で樹立されたがん細胞株では認められず、この発見は、がん幹細胞とその分化細胞を解析することで、がんの性質をより正確に理解することができる可能性を示している。

第2章では、増殖を停止した NSGCs が細胞老化を起こしていることが述べられている。この結論は、細胞の肥大化、老化関連 β -ガラクトシダーゼ染色の陽性反応、DNA 含有量の四倍体化、細胞周期の抑制タンパク質である p53 および p21 の蓄積、RB のリン酸化の低下（活性化）などで導き出されている。論文提出者はさらに、ヒト臨床神経膠芽腫の腫瘍組織および免疫不全マウスに異種移植した GSCs 由来の腫瘍においても、細胞老化のバイオマーカーが検出されることを述べている。NSGCs が細胞老化を起こし、さらにこれが培養細胞レベルのみならず生体の腫瘍内でも存在するという知見は斬新である。

第3章では、老化した NSGCs の網羅的遺伝子発現解析により、同細胞が血管新生を促進する因子の遺伝子発現を亢進することを見出している。これをもとに、NSGCs の培養上清から血管内皮増殖因子およびインターロイキン-6、-8 が分泌されることを確認している。これは、老化細胞がいわゆる SASP (senescence-associated secretory phenotype) 因子を放出すること

と一致した結果であり、NSGCs が細胞老化を引き起こすとの主張を支持するものである。

第4章では、老化した NSGCs が（1）上述の液性因子を介して脳微小血管内皮細胞の増殖を促進すること、（2）免疫不全マウスに異種移植した GSCs 由来の腫瘍形成を促進することが述べられている。このことは、NSGCs そのものの分裂増殖には一定の限界があるものの、細胞老化に伴う分泌因子が腫瘍内微小環境の再構築を促し、ひいては腫瘍の進展を正に制御することを示している。これは、神経膠芽腫の病態進展における NSGCs の新たな役割を示した重要な成果である。

以上のように、本論文はがん幹細胞をヒエラルキーの頂点とする腫瘍内細胞集団において、幹細胞性を失った非幹がん細胞が、自身の増殖は停止しながらも、液性因子を介して腫瘍病態の悪性進展を促進する働きをもつことを示している。同時に、腫瘍抑制的に働くとされてきた細胞老化が、腫瘍促進的な働きをも有することを示している。本論文は腫瘍の不均一性のがんの進展に貢献する例を新たな概念モデルとともに提示しており、難治がん克服のための基盤的成果として、大きな学術的意義が認められる。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上1, 700字