

論文審査の結果の要旨

氏名 須田 義上

線維芽細胞の一種である間葉系幹細胞(MSCs)は、骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞、などへの多分化能を示す。また、MSCs の分化が進行した間葉系前駆細胞 (MPCs) は、一つの細胞系列にのみ分化可能である。腫瘍間質において、線維芽細胞は主要な成分であり、がん関連線維芽細胞 (CAFs) と呼ばれ、腫瘍進展に影響を与える事が知られている。しかし、CAFs にどのような分化能を有する細胞が含まれ、CAFs の有する分化能によって、腫瘍進展に対する機能に違いがあるかについては不明である。本論文は、肺腫瘍由来の CAFs を構成する線維芽細胞の概要および、骨分化能を有する MPCs が有する腫瘍進展に対する機能の一端を明らかにしており、クローンによる単細胞単位の解析が、腫瘍内の微小環境の実像を解明する上で有用な手法である事を示す知見である。

本論文は2章から成り、第1章では、肺腫瘍由来の CAFs を構成する線維芽細胞の分化能について、第2章では、CAFs 中の骨分化能を有する MPCs による腫瘍進展への影響について述べられている。

第1章ではまず、CAFs に対して単細胞レベルの分化能解析が実施されている。

MSCs/MPCs は、特異的な表面抗原マーカーが同定されていない為、細胞集団が示した分化能がどちらに由来しているかは、判断できない。よって、それらの存在の同定には、単細胞単位で分化能を解析する必要がある。

9人の肺がん患者より、CAFs の初代培養細胞株を樹立し、骨細胞、脂肪細胞への分化誘導を実施した。MSCs/MPCs のポジティブコントロールとして用いたヒト肺動脈外膜線維芽細胞(hVAFs)と同様に、CAFs は骨分化能を示した一方、脂肪分化能は示さず、肺腫瘍由来の CAFs には、MSCs が含まれていない事が示唆された。次に、単細胞由来の CAFs のクローンを作製し、骨分化能の検証を行った。作製された9種のクローンの内に、骨分化能が高い4つのクローンと、全く骨分化を示さない2つのクローンが存在し、骨分化能を有する MPCs と分化能を有さない線維芽細胞が存在している事が実証された。

第2章では、分化能が異なる CAFs の液性因子による肺がん細胞株 A549 への影響が検討されている。

作製された CAFs のクローンの内、骨分化能の定量値が高いクローンと低いクローン3

種ずつから、培養上清を採取し、A549 に処理する事で、腫瘍進展に関わる性質の変化が調べられている。A549 細胞の増殖能に対しては、CAFs は影響を与えず、幹細胞性に対しては、促進をしたものの骨分化能と関係していない事が示唆された。一方で、A549 細胞の遊走能は、骨分化能が低いクローンよりも高いクローンによって強く亢進され、骨分化能を有する MPCs は、遊走能の亢進を介して、腫瘍進展に寄与している事が示唆された。

本研究は論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったものであり、論文提出者は十分な研究能力を有するものと考えられる。したがって、博士(生命科学)の学位を授与できると認める。

以上 1263 字