

氏名	鳴坂 徹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6469 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Nanog is a promising chemoresistant stemness marker and therapeutic target by iron chelators for esophageal cancer (Nanog は食道がんにおける化学療法耐性のマーカーであり、鉄キレート剤の有用な治療標的である)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 安藤瑞生 教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

食道癌は予後不良な癌であり、この原因として癌幹細胞の存在が指摘されている。幹細胞性は鉄代謝と関連があるため、今回私達は鉄代謝の制御が食道癌の新規癌幹細胞治療法になり得るかを検証した。食道癌の切除標本 134 例を用いて幹細胞性マーカー Nanog の発現を免疫染色で評価すると、Nanog 高発現が予後不良因子であった。サブグループ解析では手術単独群と比べ、術前補助化学療法群のみで Nanog の発現と予後の相関を認め、Nanog と治療抵抗性の関連が示唆された。食道癌細胞株 (TE8、OE33) に化学療法で使われた CDDP や 5-FU を投与すると、幹細胞性マーカーの発現は維持されるが、鉄キレート剤 (DFX, SP10) では顕著に抑制する事が可能で、*in vivo* の実験でもその効果が確認された。鉄キレート剤の幹細胞性抑制効果は、既存の癌幹細胞治療薬 (BBI608、SSZ) と比較して高く、食道癌の新規治療薬となり得ると考えられた。

論文審査結果の要旨

癌幹細胞マーカーである Nanog の食道癌治療奏効性のバイオマーカーとしての働きと鉄キレート剤の癌幹細胞抑制性についての検討である。

Nanog 高発現例は低発現例に比べて生存率が不良であった。術前化学療法施行例において同様の結果が得られ、Nanog 高発現例は化学療法抵抗性であることが示された。食道癌細胞株に対する標準的抗癌剤治療では Nanog は変化なし、あるいは増強していたが、鉄キレート剤では Nanog 発現の減弱が認められ、癌幹細胞に対する抑制効果が示された。鉄キレート剤が Nanog をはじめとする幹細胞性を抑制する機序の解明が今後の課題であると思われるが食道癌に対する鉄キレート剤の臨床応用に向けて取り組みも含めて、その成果が期待される。鉄キレート剤併用が食道癌新規治療戦略となりうることが示唆された意義ある研究である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。