

氏 名	HAGAR ALI ABDUL RAHEEM ABU QUORA		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	統合科学		
学位授与番号	博甲第	6 5 2 2	号
学位授与の日付	2 0 2 1 年 9 月 2 4 日		
学位授与の要件	ヘルスシステム統合科学研究科 ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	Histopathological and Immunohistochemical Studies on The Breast Cancer Stem Cells Developed in The Microenvironment of Mouse Mammary Fat Pads (乳腺脂肪組織の微小環境下で成長する乳がん幹細胞の病理組織学および免疫組織化学的研究)		
論文審査委員	教授	大槻 高史	教授 妹尾 昌治 教授 松尾 俊彦
学位論文内容の要旨			
<p>Chapter 1: General Introduction</p> <p>In this chapter of general introduction, a general view on cancer and theories of the initiation of cancer. The potential role of stem cells and embryonic stem cells to differentiate into any types of cells. Also, the previously different methods were used to programming the somatic cells into stem cells and were succeeded in different models of animals to produced induced pluripotent stem cells (iPSCs) and the effect of the tumor microenvironment on it.</p> <p>Chapter 2: Mammary gland and Breast cancer</p> <p>The anatomy of breast and the development of mammary gland in different stages. The role of mammary stem cells in the development of the luminal and basal epithelial of breast and their role during pregnancy. The breast cancer (BC) microenvironment and the role of small population of breast cancer stem cells (BCSCs) in the cause of BC. BCSCs can identified by cell surface markers like CD44, CD24 and ALDH. Similarly, the important tissue specific markers in BC are estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). These markers are recommended and updated to screen the treatment and surveillance of BC.</p> <p>Chapter 3: Microenvironment of Mammary Fat Pads affected the Characteristics of the Tumors derived from the Induced Cancer Stem Cells</p> <p>The availability of cancer stem cell (CSCs) models developed from mouse iPSCs with the conditioned medium of different subtypes of BC cell lines, the hormonal-responsive T47D cell line and the triple-negative breast cancer BT549 cell line, to generate <i>in vivo</i> tumor models. When transplanted into the mammary fat pads (MFP) of BALB/c nude mice, these two model cells formed malignant tumors exhibiting pronounced histopathological characteristics similar to breast cancers. Serial transplantation of the primary cultured cells into MFP evoked the same features of BC, while this result was perturbed following subcutaneous transplantation (s.c.). The tumors formed in the MFP exhibited immune reactivities to prolactin receptor, PR, GFP, Ki67, CD44, ER α/β and cytokeratin 8 (CK8), while all of the tumors and their derived primary cells exhibited immunoreactivity to ER α/β and CK 8. CSCs can be developed from pluripotent stem cells via the secretory factors of cancer-derived cells with the capacity to inherit tissue specificity. However, CSCs should be plastic enough to be affected by the microenvironment of specific tissues. In summary, we successfully established a BC tumor model using mouse iPSCs developed from normal fibroblasts without genetic manipulation.</p>			

論文審査結果の要旨

がんが日本の疾病による死亡原因の第1位となっている中で、乳がんは日本だけでなく諸外国においても女性の死亡率の上位を占めており、有効な治療方法の研究開発が長年に渡って継続している。種々の治療方法が各方面で研究開発されている中で、乳がんの病態を明らかにしていくことも重要である。最近の知見としてがん組織は種々の細胞で構成される不均一な組織であるという認識が高まっているが、その一因は、組織中で自己複製と分化を繰り返すがん幹細胞であると考えられる。そして、この分化に影響を及ぼすのが、がん幹細胞の微小環境であると考えられる。本論文では、マウス人工多能性幹細胞 (miPS細胞) をヒト乳がん細胞株BT549細胞 (ER⁻/PR⁻/Her2⁻) およびT47D細胞 (ER⁺/PR⁺/Her2⁺) の培養上清を用いて調製したがん幹細胞に焦点を当て、免疫不全マウスの皮下と乳腺脂肪組織への移植により形成される腫瘍の乳がんの特徴について解析を行っている。形成された腫瘍の悪性度については、皮下および乳腺脂肪組織の違いに関わらずBT549細胞の培養上清を用いて作成したがん幹細胞の方が、腫瘍切片から観察される悪性度が高い傾向にあった。一方で、エストロゲン受容体 (ER) , プロゲステロン受容体 (PR) , プロラクチン受容体の発現を示す乳がんの特徴は、BT549細胞およびT47D細胞の違いに関わらず乳腺脂肪組織に移植したがん幹細胞が形成した腫瘍およびその腫瘍由来初代培養細胞に認められた。また、腫瘍から初代培養で得られた細胞はiPS細胞由来であることも示され、その未分化性も維持されており、がん幹細胞が腫瘍内で維持されていることが示された。これらの結果から、がん幹細胞は組織特異的な微小環境に大きく影響されて、がんの組織特異性を示している可能性が強く示唆された。同時に、がん幹細胞が *in vivo*において呈する悪性度は、がん幹細胞誘導時に作用している因子の違い、すなわちここではBT549細胞およびT47D細胞が分泌する因子の違いによると推測される。本研究で得られた乳がん幹細胞モデルは、今後の乳がん治療法開発に新しい手法を提供する可能性が高いと期待されると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。