

氏名	峯松 秀希		
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	博乙第	4 5 4 9	号
学位授与の日付	2 0 2 3 年 3 月 2 4 日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	プロスタグランジン E2 の慢性的暴露による人工多能性幹細胞のがん幹細胞化の研究		
論文審査委員	教授	大槻 高史	教授 松尾 俊彦 教授 妹尾 昌治
学位論文内容の要旨			
<p>がん幹細胞は自己複製能、分化能、及び腫瘍形成能によって特徴づけられるがん組織中でのユニークな集団であり、抗癌剤や放射線に耐性で治療後の再発や転移の原因とされている。このがん幹細胞の発生のメカニズムを知ることは、がん予防や治療法の開発にとって重要である。本研究では、遺伝子操作なしに人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から誘導されるがん幹細胞モデルの実験系を利用して、幹細胞からがん幹細胞への誘導に関与する因子の解明を試みた。がん幹細胞モデルとその誘導に利用した癌細胞株と iPS 細胞の脂質組成を解析した結果、炎症に関わるアラキドン酸カスケードの存在が示唆された。その因子の1つであるプロスタグランジン E2 (PGE2) に焦点を当て、iPS 細胞に PGE2 を長期曝露してがん幹細胞が誘導されるかどうかを検討した。10 ng/mL の PGE2 存在下でマウス iPS 細胞を 4 週間培養した結果、iPS 細胞はがん幹細胞の特徴を獲得することがわかった。この様にして得られた miPS-PGE2 細胞は PGE2 非依存的に増殖し、恒常的に Akt が活性化しており pik3cg が過剰発現していた。したがって、PGE2 によるレセプター EP2/4 の長期刺激がエピジェネティックに作用して iPS 細胞からがん幹細胞が誘導されたと考えられた。この細胞のトランスクリプトーム解析からは成長因子による受容体型チロシンキナーゼの活性化だけでなく、細胞外マトリックス及び接着斑が PI3K 経路を亢進していることも示唆された。同時に、Smad 非依存的な TGF-β シグナルや、Wnt シグナルが Hippo-YAP/TAZ 経路を通して PI3K 経路へクロストークしていることも示唆された。以上の結果より、PGE2 による幹細胞の長期刺激は PI3K/Akt シグナル伝達経路を亢進することにより、がんの発症に関与することが示唆された。すなわち慢性的な炎症からがん発症への繋がりが示唆されたと考えられる。</p>			

論文審査結果の要旨

がんは日本のみならず諸外国においても疾病による死亡原因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り続けられている。がんはがん幹細胞の生成から始まり、がん組織はがん幹細胞とその娘細胞が分化増殖を繰り返してできる不均一な細胞集団であるため治療は複雑になる。その一方で、がん幹細胞の発生メカニズムを知ってがんの発症を抑制する方法を確立すれば、効果的な発症予防が可能になり、患者数を減少させることができ、自ずと死亡数も低下すると考えられる。がん幹細胞は人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を種々のがん細胞株の培養上清を用いて培養することにより生成できることはすでに報告されてきたが、その培養上清中に存在する要素については未詳である。本論文では、iPS 細胞からがん幹細胞を誘導する細胞の微小環境の中からその要素の存在を明らかにすることを目的とした。マウス肺がん (LLC) 細胞の培養上清はマウス iPS 細胞を効率よくがん幹細胞化することから、LLC 細胞、iPS 細胞、iPS 由来がん幹細胞の三つの細胞に由来する分泌小胞及び細胞膜の脂質を分析比較すると、LLC 細胞由来の分泌小胞及び細胞膜はともにイノシトールリン脂質 (PI) が多いことがわかった。そこで、PI の 2 位の脂肪酸の大部分はアラキドン酸であることから、炎症性エイコサノイドであるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) が PI から生成し、慢性的暴露の結果、がん幹細胞化が誘導されるとの仮説を立てた。LLC 細胞は PGE₂ の生成に必要なシクロオキシゲナーゼ 2 (Cox-2) を発現しその培養上清中には 17 ng/mL の PGE₂ が検出され、さらに iPS 細胞には PGE₂ の受容体 EP₂ および EP₄ が発現していた。これらを根拠に、iPS 細胞を 10 ng/mL の PGE₂ 存在下で 4 週間培養した結果、iPS 細胞はがん幹細胞の特徴である自己増殖能、スフェア形成能、分化能及び腫瘍形成能を獲得した。このがん幹細胞は PGE₂ 非依存的に増殖し、PI3K の酵素活性分子 pik3cg の発現が亢進して恒常的に Akt が活性化していた。一方で、PI3K/AKT シグナル経路における pik3ca 及び Pten 遺伝子にはがん化と関連して瀕見される変異は認められなかった。以上のことから、PGE₂ の慢性的暴露によりエピジェネティックにがん幹細胞誘導が可能であることが示された。このことはアスピリンに代表される Cox-2 阻害剤にがん発症の予防効果があることを示唆するものでもある。この成果は今後のがん研究およびがん予防法開発に貢献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。