

氏名	徐燕宁
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 4550 号
学位授与の日付	2023年 3月 24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	Study on the signaling pathway in tumor initiation and the efficacy of signaling inhibitors for cancer stem cell targeting therapy (がん発生に関与するシグナル伝達経路及びがん幹細胞標的におけるシグナル伝達阻害剤の効果に関する研究)
論文審査委員	教授 松尾 俊彦 教授 渡邊 豊彦 教授 妹尾 昌治 教授 狩野 光伸
学位論文内容の要旨	
<p>Cancer has been one of the most serious diseases in humans. In spite of continuous research and development of various therapeutic strategies for centuries, cancer still keeps high death rate up to date. This implies that new concept of cancer should be required for further study. Cancer stem cells (CSCs) were hypothesized as a new concept in mid-19th century, identified in early 20th century. And many researchers are currently focusing on CSCs. CSCs are capable of continuous proliferation, self-renewal and are proposed to play significant roles in oncogenesis, tumor growth, metastasis and cancer recurrence. Since the CSCs can differentiate and generate heterogeneous cell populations to constitute the tumor, they are considered as the tumor-initiating cells. Increasing evidence reveal that CSCs in tumors are responsible for the resistance to chemotherapy and for the tumor relapse.</p> <p>In the thesis, I employed CSC models developed from mouse induced pluripotent stem cells (miPSCs) treated with the conditioned medium (CM) prepared from various cancer derived cells without any genetic manipulations. First of all, I compared the gene expression profiles of miPS-LLCcm cells, which was developed with the CM of Luis lung carcinoma cells, and miPSCs by microarray analysis. As the result, the Wnt/β-catenin signaling pathway was found activated by the up-regulation of Dsg2 expression during the conversion of miPSCs into CSCs. The relationship between Dsg2 and Wnt/β-catenin signaling pathway was further assessed by inhibitors and shRNA. The potential mechanism of tumor initiation in the conversion of miPSCs to CSCs are proposed. This finding may lead to a strategy of cancer prevention.</p> <p>Since further study revealed that not only PI3K-Akt but also EGFR signaling pathway was activated during converting miPSCs into CSCs, CSC targeting was evaluated with PI3Kγ inhibitor Eganelisib and EGFR inhibitor Gefitinib on the CSC models derived from miPSCs <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. As the results, targeting these two pathways exhibited significant inhibition of cell proliferation, self-renewal, migration and invasion abilities <i>in vitro</i>, as well as the antitumor effects <i>in vivo</i>. The apoptosis induced by either Gefitinib or Eganelisib appeared remarkable indicating the therapeutic effects much better than those by the combination. While Eganelisib displayed more significant therapeutic efficacy and less side effects than Gefitinib on all CSC models evaluated in this study. Thus, the inhibitors of PI3K and EGFR, especially PI3Kγ, are suggested as a promising therapeutic strategy against CSCs defeating cancer in the near future.</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を治療する方法を確立すれば、効果的な治療が可能になり、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、細胞中で変化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が誘導される際にごん幹細胞で発現が亢進してがん幹細胞の生存に関与する細胞表面マーカーを探索し、がん幹細胞標的治療へ応用できる制がん剤を見出すことを目的とした。マウスルイス肺がん(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の膜表面タンパク質に対する遺伝子発現をマイクロアレイ解析により探索して、細胞接着因子 Dsg2 をがん幹細胞に特異的な候補遺伝子として見出した。がん幹細胞において Dsg2 の発現を抑制すると、 β カテニンの核への移行が抑制され Wnt シグナルが抑制される結果 in vivo での腫瘍形成が有意に抑制された。Dsg2 の細胞内領域は Src を介して EGF 受容体を活性化して細胞接着を促すことが知られている。これらのことから Dsg2 はがん幹細胞におけるスフィア形成すなわち自己複製にとって重要であると考えられた。本研究で用いたがん幹細胞も既報と同様に Dsg2/EGF 受容体のシグナルとして、Pi3K γ /Akt 及び STAT3 が活性化されていることが本研究においても示唆されたことから、EGF 受容体阻害剤 Gefitinib および PI3K γ 阻害剤 Eganalisib を用いて標的を試みた結果、ともに in vitro 及び in vivo においてがん幹細胞の抑制効果を示したが、Eganalisib については、Gefitinib よりも副作用が低い結果を得た。がん幹細胞は一般に制がん剤に耐性を示すことが知られているが、本研究は、個別にマーカーを特定して、がん幹細胞に対して標的治療法の探索に応用できることを示唆するものである。この成果は今後のがん治療研究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。