



Title	Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy
Author(s)	西川, 晋平
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34143
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	西川 晋平
論文題名 Title	Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy (アルデヒド脱水素酵素活性の高い胃癌幹細胞は、抗癌剤抵抗性である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 癌は、癌組織中に少数存在する癌幹細胞によって形成維持されていることが示唆されている。この癌幹細胞は、抗癌剤や放射線に対し高い抵抗性を示し、また転移や再発において重要な役割を果たすことが報告されている。 胃癌は、我が国において罹患数が最も多い癌種の一つであり、それによる死亡数は毎年4万人以上である。しかしながら胃癌における癌幹細胞の知見は未だ乏しく、本研究では胃癌における癌幹細胞を検出可能なマーカーを同定し、胃癌幹細胞の性状解析を目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 6種類の胃癌細胞株 (MKN1, MKN7, MKN45, AGS, GSU, NUGC3) において、他癌において癌幹細胞マーカーとして報告のある、CD13、CD26、CD44、CD90、CD117、CD133、EpCAMの発現をこれらに対する蛍光標識抗体を用いて、またアルデヒド脱水素酵素活性 (ALDH) については市販の酵素活性可視化試薬を用い、フローサイトメトリー法により検討した。このうち、EpCAMに関しては、用いた全ての胃癌細胞株において100%陽性であり、CD44に関しても3種類の細胞株において100%陽性であった。反対にCD90、CD133、CD117に関しては、検討した6つの細胞株でいずれも発現を認めなかったが、ALDH活性は5つの細胞株において50%未満の陽性率を示した。また、胃癌手術標本、およびそのNOD/SCIDマウスへのxenograftを用いた解析においてもALDH陽性細胞と陰性細胞が検出されたため、今後、ALDHに着目して検討を行った。 ALDH陽性細胞をEGFおよびbFGF添加無血清培地で非接着環境下において培養し、sphereの形成能を検討したところ、ALDH陰性細胞との比較において、高いsphere形成能が示された。MKN45細胞株や胃癌手術標本xenograft 中のALDH陽性細胞と陰性細胞をフローサイトメトリー法によりそれぞれ分離し、NOD/SCIDマウスの脇腹皮下に50から5,000個の細胞数で移植し、造腫瘍能の検討を行ったところ、ALDH陽性細胞においてより高い頻度で腫瘍の形成が認められた。 5-fluorouracil (5FU) に胃癌細胞株を曝露すると、ALDH陽性細胞の割合が増加した。また、ALDH陽性細胞と陰性細胞をフローサイトメトリー法で分離し、それぞれに5FUに曝露し、WSTアッセイで細胞の生存を検討したところ、ALDH陽性細胞において高い生存率が認められた。 〔総 括(Conclusion)〕 胃癌において、ALDH活性が高い細胞集団に胃癌幹細胞が濃縮されていることが示唆された。ALDH陽性胃癌幹細胞は、抗癌剤に対する抵抗性が高いことが示唆され、治療標的として重要である可能性が考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 西川 晋平		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 森 正 樹
	副 査	大阪大学教授 杉 崎 昌 昭
	副 査	大阪大学教授 野 口 真 三 郎

論文審査の結果の要旨

癌幹細胞は、癌組織を形成維持し、また抗癌剤や放射線に対し高い抵抗性をもつ、と報告されている。胃癌は、我が国において罹患数が最も多い癌種の一つであるが、胃癌における癌幹細胞の知見は未だ乏しい。申請者による研究では、胃癌における癌幹細胞を検出可能なマーカーの同定と胃癌幹細胞の性状解析を目的としている。

胃癌細胞株において他癌種において癌幹細胞マーカーとして報告のある、マーカー8種類についてフローサイトメトリ法により検討し、ALDH活性に着目した。

ALDH陽性細胞は、ALDH陰性細胞との比較において、sphere形成能、造腫瘍能および5-fluorouracil (5FU)に対する耐性がいずれも高いことを認めた。

これらのことから、ALDH活性が高い細胞集団に濃縮されている胃癌幹細胞は、5FU耐性が高く、治療標的として重要であることが示唆された。

以上の研究をもとに、博士（医学）の学位授与に値すると認める。