



Title	Novel drug discovery system for cancer stem cells in human squamous cell carcinoma of the esophagus
Author(s)	加納, 義浩
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34191
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	加納義浩
論文題名 Title	Novel drug discovery system for cancer stem cells in human squamous cell carcinoma of the esophagus (食道癌幹細胞を治療しうる薬剤の探索)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 食道癌幹細胞のような、化学療法や放射線に対する抵抗性を持つ食道癌細胞を治療しうる新規薬剤を薬剤スクリーニングによって探索しようと考えていた。しかし、これまでの治療抵抗性食道癌細胞は、CD90やCD271などの細胞表面抗原が発現していることを指標としていたため、この細胞を検出・回収するに蛍光標識の抗体を用いるなど、かなりの手間がかかっていた。この方法で治療抵抗性食道癌を検出し、薬剤スクリーニングを行うのは難しいと考えられた。そこで、治療抵抗性の食道癌自身を光らせる方法の探索を第一の目的とした。その後、治療抵抗性癌細胞に対する新規薬剤を発見することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 脳腫瘍や膵癌の癌幹細胞を緑色に光らせることに成功しているimaging vectorがあったので、このvectorを食道癌細胞株TE4とTE8に導入した。その結果、食道癌の一部が緑色に光ったので性質を調べてみたところ、シスプラチンと5FUの2種類の薬剤と放射線に対しての抵抗性を持っていたため、このimaging vectorを用いることで治療抵抗性食道癌細胞の検出を可能にすることが分かった。 このimaging vectorが導入されたTE4細胞を用いて、約300種類の薬剤のスクリーニングを行った。その結果、治療抵抗性癌細胞を治療し、そうでない細胞は治療しない薬剤を数種類抽出することに成功した。どちらの細胞も治療する薬剤は副作用が大きい可能性があるということで、今回は考慮しなかった。抽出された薬剤のうち、特に治療抵抗性癌細胞への治療に有用な可能性の高い3種類の化合物に対して、確認実験を行った。その結果、TE4においては、スクリーニングの結果同様、3種類の化合物が治療抵抗性癌細胞を治療することが確かめられた。しかし、TE8においては、濃度が薄かったことも原因して、これらの化合物の治療効果は低かった。 〔総 括(Conclusion)〕 本実験にて、従来の治療法に対して抵抗性を持つ食道癌細胞を緑色に光らせる、つまりイメージング化することに成功した。さらにその細胞を用いたスクリーニングにより、従来の治療法に対して抵抗性を持つ食道癌細胞を治療しうる新規化合物を3種類同定することに成功した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 加納 義浩		
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	杉浦 尚昭
	副 査 大阪大学教授	野口 眞三郎

論文審査の結果の要旨

抗癌剤や放射線といった治療に対する抵抗性を有する癌幹細胞の検出と、癌幹細胞に対する新規治療薬候補の探索を目的とした研究となっている。

癌幹細胞の検出としては、抗体や色素を用いる方法がこれまで多く報告されているが、本研究では癌幹細胞の可視化を試みている。癌幹細胞に対する新規治療薬候補を化合物スクリーニングにより探索することを見据えての戦略として、癌幹細胞の可視化を試みたことは評価できる。細胞の可視化には、これまでにグリオーマなどにおける癌幹細胞の検出の実績のあるimaging vectorを用いている。可視化された癌細胞が、薬剤・放射線に対する抵抗性や自己複製能といった癌幹細胞の特徴を備えていることを実験により示しており、本研究で食道癌における癌幹細胞の新たな同定方法として、可視化に用いたimaging vectorが有用であることを明らかとした。さらに、化合物スクリーニングを行い、癌幹細胞に対する新規治療薬候補として3種類の化合物の同定に成功している。

よって、本研究は学位に値するものと認める。