



Title	Inhibitory effect of Nodal on the expression of aldehyde dehydrogenase 1 in endometrioid adenocarcinoma of uterus
Author(s)	王, 怡
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34296
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	王 怡
論文題名 Title	Inhibitory effect of Nodal on the expression of aldehyde dehydrogenase 1 in endometrioid adenocarcinoma of uterus. (子宮類内膜腺癌におけるアルデヒド脱水素酵素1の発現に対するNodalの抑制効果)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 To examine the regulatory effect of Nodal on the expression of aldehyde dehydrogenase 1 in endometrioid adenocarcinoma of uterus. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Cancers consist of heterogeneous populations. Recently, it has been demonstrated that cells with tumorigenic potential are limited to a small population, called cancer-initiating cells (CICs). Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is one of the markers of CICs. Here, the regulatory signaling for ALDH1 was examined. By Aldefluor assay and double staining, the inhibition of TGF-β signaling increased ALDH1-high population. Among TGF-β family members, Nodal expression and ALDH1 expression levels were mutually exclusive. Immunohistochemical analysis on clinical samples revealed Nodal-high tumor cells to be ALDH-low and vice versa, suggesting that Nodal may inhibit ALDH1 expression via stimulating TGF-β signaling in uterine endometrioid adenocarcinoma. In fact, the addition of Nodal to endometrioid adenocarcinoma cell line reduced ALDH1-high population. Although ALDH1 mRNA level was not affected which was examined by qRT-PCR. The amount of ALDH1 protein appeared to be reduced by Nodal through ubiquitine-proteasome pathway. 〔総 括(Conclusion)〕 TGF-β signaling and Nodal play the inhibitory effect on ALDH1 and CICs in endometrioid adenocarcinoma. Nodal decreases ALDH1 expression and reduces CICs by promoting ALDH1 degradation in endometrioid adenocarcinoma. The regulation of TGF-β signaling might be a novel therapeutic target of CICs in endometrioid adenocarcinoma.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		ワン イ 王 怡	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	森 東一
	副 査	大阪大学教授	野口 眞三郎
	副 査	大阪大学教授	奥村 明之進

論文審査の結果の要旨

腫瘍幹細胞は様々な治療に抵抗性をもつ細胞であり、その制御が腫瘍治療には必須である。アルデヒド脱水素酵素1 (ALDH1) は子宮類内膜腺癌における腫瘍幹細胞マーカーの一つであることは明らかにされているが、その制御についてはほとんど研究されていない。本研究では、TGF-betaファミリーがALDH1の発現レベルの調節に寄与していることを明らかにした。さらに、子宮類内膜腺癌臨床検体を用いた免疫組織化学的解析により、TGF-betaファミリーの一つであるNodalの発現とALDH1の発現とが、相反したパターンを示すことを見出した。さらにNodalを添加することによって、子宮類内膜腺癌細胞株でALDH1蛋白質の不安定性が増加することを示した。ALDH1蛋白質の発現制御機構の解明は、今後の腫瘍幹細胞制御を通して臨床応用に寄与する可能性があり、学位の授与に値すると考えられる。