

Title	Identification of chemoradiation-resistant osteosarcoma stem cells using an imaging system for proteasome activity
Author(s)	玉利, 慶介
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51936
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	玉利 慶介
論文題名 Title	Identification of chemoradiation-resistant osteosarcoma stem cells using an imaging system for proteasome activity. (プロテアソーム活性モニタリングによる抗癌剤・放射線に耐性のある骨肉腫幹細胞の同定)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 骨肉腫は若年者に最も多い原発性骨腫瘍である。近年局所再発や遠隔転移には癌幹細胞が重要と考えられるようになり、骨肉腫においても癌幹細胞の存在を示す報告が出始めている。近年、乳癌や脳腫瘍などの固形癌においてプロテアソーム活性の低い細胞集団が癌幹細胞様の性質を持つことが明らかになったが、骨肉腫でもそのような特徴があるかを調べた。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 我々は骨肉腫細胞株MG-63, U2-OSにプロテアソームセンサーベクターを導入することによりプロテアソーム活性を蛍光強度でモニタリング可能な系を確立し、フローサイトメトリーによる細胞分離によって、プロテアソーム活性の低い細胞集団を選び分け、その性質を調べた。 結果、プロテアソーム活性の低い細胞は、全細胞集団のうち1-5%を占めた。プロテアソーム活性の低い細胞は、プロテアソーム活性高い細胞と低い細胞の両方へ分裂したが、プロテアソーム活性の高い細胞はプロテアソーム活性の高い細胞のみにしか分裂しなかった。また、プロテアソーム活性の低い細胞はスフェア形成能が有意に高く、自己複製能力が高いことが明らかとなった。治療抵抗性について、プロテアソーム活性の低い細胞は、抗癌剤(メトトレキセート)耐性や放射線耐性をもつことが明らかになった。 〔総 括(Conclusion)〕 これからプロテアソーム活性の低い骨肉腫細胞が癌幹細胞様性質を持つことが明らかになった。これらの細胞の性質をさらに調べることで、新たな治療の開発につながる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 玉利 慶介		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 小川 和彦
	副 査	大阪大学教授 吉川 秀樹
	副 査	大阪大学教授 畑 澤 暁

論文審査の結果の要旨

癌細胞集団の中で少数を占める癌幹細胞が治療抵抗性に重要な役割を果たしていると考えられており、この癌幹細胞を理解することが新規治療開発のために重要と思われる。近年、癌においてタンパク分解酵素であるプロテアソームの活性の低い細胞集団が癌幹細胞の性質を持つことが明らかになっており、我々はこれまでの報告がない骨肉腫でもそのような特徴があるかを調べた。

我々は骨肉腫細胞株にプロテアソーム活性を蛍光強度でモニタリング可能な系を確立した。セルソーティングでプロテアソーム活性の低い細胞集団を選り分け、その性質を調べたところ、プロテアソーム活性の低い細胞は、全細胞集団のうち1-5%を占め、自己複製能、多分化能、抗癌剤・放射線治療抵抗性をもつことが明らかにした。

これからプロテアソーム活性の低い骨肉腫細胞は癌幹細胞様の性質を持つことが明らかになった。本研究を発展させることで骨肉腫癌幹細胞を標的とした新規治療の開発につながる可能性があり、学位論文に値すると考える。