

Title	Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells
Author(s)	三吉, 範克
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58993
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	三吉 範 克
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 24818 号
学位授与年月日	平成23年4月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells (消化器癌の初期化に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 森 正樹 (副査) 教授 仲野 徹 教授 野口眞三郎

多能性幹細胞の未分化制御に伴うエピジェネティックな発現機構に着目し、これを癌細胞に応用することで新たな癌治療法の構築の可能性について検討した内容である。本研究では消化器癌細胞株に対して4種の転写因子を用いて初期化を行ったところ、未分化関連遺伝子の発現の上昇を認めた初期化癌細胞 (induced pluripotent cancer cells: iPC細胞) が作製された。この作製されたiPC細胞は分化多能性を獲得しており、これはエピジェネティック修飾によりもたらされたものと考えられた。このiPC細胞の培養環境を変化させ未分化性の維持を中止した細胞種では、初期化を行っていない元の細胞に比べ抗癌剤の感受性が増し、免疫不全マウスにおける造腫瘍性の低下が確認された。癌細胞における初期化に関する解析を深めていくことで、新規の癌治療法の開発につながる可能性が示唆された。

以上の結果から、本申請者は博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

多能性幹細胞の未分化制御に伴うエピジェネティックな発現機構に着目し、これを癌細胞に応用することで、新たな癌治療法の構築の可能性について検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

消化器癌細胞株に対して未分化状態を誘導する数種の転写因子 (癌遺伝子、癌抑制遺伝子を含む初期化関連遺伝子) を導入した結果、正常細胞に終ける初期化同様、分化多能性を司る細胞を作製することができた。これらの因子について検討を行った結果、OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYCの4種の転写因子を用いた初期化の誘導効率が最も高いことが示された。

上記4種の転写因子を用いて、消化器癌細胞において未分化状態で高発現を認める遺伝子の一つであるNANOGの発現に着目し、その発現が親株において最も少なかった細胞株に関して初期化を行った。その結果、NANOGを含めた未分化関連遺伝子の発現の上昇を認めた初期化癌細胞 (induced pluripotent cancer cells: iPC細胞) が作製された。エピジェネティック解析の結果から、iPC細胞は初期化を行っていない細胞に比べ、未分化関連遺伝子のプロモーター領域において広範囲の脱メチル化を認め、ヒストン修飾に関する解析の結果からH3K4のトリメチル化の亢進を認めた。これらの結果から、上記の未分化関連遺伝子群の転写因子活性の上昇にエピジェネティックな修飾が深く関与していることが示唆された。

この作製されたiPC細胞は内胚葉、中胚葉、外胚葉の分化多能性を獲得していることが、RT-PCRおよび蛋白発現解析によって確認された。さらにこの未分化性の維持を中止した細胞種 (Post-iPC) では、初期化を行っていない細胞に比べ抗癌剤の感受性が増し、正常細胞で報告されている分化誘導剤について感受性を示すという結果を得た。初期化を行っていない細胞と初期化を経た細胞では、免疫不全マウスにおける造腫瘍性の違いが確認された。

〔 総 括 〕

癌細胞における初期化に関する解析を深めていくことは、新規の癌治療法の開発につながる可能性があると考えられた。またこれらの検討から、再生医療分野における正常細胞の初期化に関わる造腫瘍性の問題を解決しうる可能性が示唆された。