

Title	Long-term culture following ES-like gene-induced reprogramming elicits an aggressive phenotype in mutated cholangiocellular carcinoma cells
Author(s)	永井, 健一
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59006
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら 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

氏 名	なが い けん いち 永 井 健 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 1 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Long-term culture following ES-like gene-induced reprogramming elicits an aggressive phenotype in mutated cholangiocellular carcinoma cells (ES 細胞様遺伝子による消化器癌細胞のリプログラミング：遺伝子変異 を有する胆管細胞癌の長期培養系における悪性度の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 正樹 (副査) 教 授 野口眞三郎 教 授 竹原 徹郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

われわれの研究室では消化器癌細胞株にES細胞様転写因子を導入することにより癌細胞のリプログラミングに成功した。その細胞は短期培養系において多分化能を得ると同時に抗癌剤にたいして感受性が低下し、また分化誘導すると抗癌剤に対して感受性の上昇を認めた。そこで今回はその細胞を長期培養してその性質を調べた。

〔 方法ならびに成績 〕

胆管細胞癌細胞株 (HuCC-T1) にたいして *c-MYC*, *SOX2*, *OCT3/4*, *KLF4*、4つのES細胞様転写因子をレトロ、レンチウイルスを用いて導入した。得られた細胞は短期培養系において他の消化器癌細胞株と同様に多分化能を示した。今回はその細胞をさらに3カ月以上長期培養して、*in vitro*における抗癌剤感受性、*in vivo*での腫瘍形成能を評価した。その結果、長期培養細胞では親株と比較して*in vitro*での5-fluorouracil (5-FU) に対する感受性低下を認め、また免疫不全マウスへ皮下注射したところ造腫瘍性の増大を認めた。そこで長期培養細胞の4つのES細胞様転写因子発現を調べたところ内因性 *c-MYC* 以外は短期培養細胞とくらべ著しくその発現が低下していた。4つのES細胞様転写因子のうち内因性 *c-MYC* 発現のみの発現遺残がリプログラミング後長期培養系癌細胞の再活性化と関連することが示唆された。

〔 総 括 〕

胆管細胞癌細胞株 (HuCC-T1) リプログラミング後長期培養によって内因性 *c-MYC* 発現遺残に関連した癌細胞の再活性化が起こったことは、将来的に消化器癌をリプログラミングして治療することを踏まえ、望ましくない結果を引き起こす原因となりかねない。そのためには今回のように癌のリプログラミング後に再活性化が起こるなど癌治療にとって望ましくない結果を予測できる方法の開発が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は胆管細胞癌細胞株（HuCC-T1）に *c-MYC*、*SOX2*、*OCT3/4*、*KLF4*、4つのES細胞様転写因子をレトロ、レンチウイルスを用いて導入してリプログラミングし、得られた細胞に未分化性と多分化能があることを示した。またその細胞をさらに長期間通常環境培養した細胞が親株と比べ、4つのES細胞様転写因子のうち内因性 *c-MYC*発現のみが発現上昇し、*in vitro*、*in vivo*において癌としての悪性度が上昇したことを示した。この結果はリプログラミング後長期培養系消化器癌細胞の再活性化に内因性 *c-MYC*が関連する可能性を示した初めての報告であり、将来的に消化器癌をリプログラミングして治療することを踏まえ、リプログラミング後の消化器癌細胞に再活性化が起こる危険性を示したことは意義深く、本研究は学位の授与に値すると思われる。