Osaka University Knowledge Archive

Title	CD166/Activated leukocyte cell adhesion molecule is expressed on glioblastoma progenitor cells and involved in the regulation of tumor cell invasion
Author(s)	木嶋, 教行
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59071
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【83】

氏　　名	木　嶋　教　行（き　じま　のり　ゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５１２９　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１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	CD166/Activated leukocyte cell adhesion molecule is expressed on glioblastoma progenitor cells and involved in the regulation of tumor cell invasion （CD166/Activated leukocyte cell adhesion molecule(ALCAM)は神経膠芽種前駆細胞に発現し、腫瘍の浸潤の制御に関与する。）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉峰　俊樹 （副査） 教　授　森　　正樹　　教　授　青笹　克之

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕神経膠芽種(glioblastoma)内に神経幹細胞と同様の性質を有し、化学療法や放射線に対して耐性を持つ腫瘍前駆細胞の存在が示唆されている。CD133がglioblastoma前駆細胞マーカーとして最初に同定されたが、我々はglioblastomaにおいて腫瘍前駆細胞成分をより濃縮し得る細胞表面抗原の同定を試み、さらにその分子のglioblastomaにおける機能的役割について検討を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

Glioblastoma摘出標本12例を用いた。CD133陽性細胞、陰性細胞に単離を行い、それぞれの分画よりcDNAを作成し、CD133陽性細胞に高発現する候補分子の検索を行い、CD166/Activated leukocyte cell adhesion molecule(ALCAM)という分子が候補となりうることを見出した。さらにCD133陽性、陰性の腫瘍細胞のいずれにおいてもCD166/ALCAM陽性細胞群はsphere形成能が高く、CD166/ALCAMは腫瘍前駆細胞成分をより濃縮する可能性が示唆された。

さらに当院での過去の悪性神経膠腫摘出標本におけるCD166/ALCAM発現の免疫組織学的検討を行ったところ、CD166/ALCAMの発現レベルはgliomaの悪性度との関連が認められ、さらに無増悪生存期間、全生存期間との関連も認められた。

次にCD166/ALCAMの機能的役割について検討するため、U87MG細胞株を用いたCD166/ALCAMノックダウン株を作成した。CD166/ALCAMノックダウン株はコントロールと比してin vitroでは浸潤が促進されていた。次にCD166/ALCAMのsoluble isoformの機能的役割についても検討するため、U87MG細胞株を用いたsoluble CD166/ALCAM強制発現株を作成した。soluble CD166/ALCAM強制発現株はin vitroではコントロールと比して腫瘍浸潤が促進されており、また免疫不全マウ

スへ移植すると著明な腫瘍形成が確認された。

〔　総　　括　〕

これらの結果よりCD166/ALCAMは悪性神経膠腫幹細胞を濃縮する分子であり、また腫瘍浸潤を制御する分子であることが示唆された。またsoluble CD166/ALCAMはin vitroでは浸潤を促進し、in vivoでは腫瘍形成を促進していた。さらにCD166/ALCAMの発現程度はgliomaの悪性度と関連があり、臨床的にも重要な予後規定因子となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

演者は本論文において新たな悪性神経膠腫幹細胞マーカーの同定を試み、CD166/Activated leukocyte cell adhesion molecule(ALCAM)という分子が候補となりうることを見出した。さらにALCAMの発現レベルは神経膠腫悪性度との関連が認められ、さらに無増悪生存期間、全生存期間との関連があることも報告した。また悪性神経膠腫においてALCAMは腫瘍細胞の浸潤の制御に関わり、さらにそのisoformであるsoluble ALCAMはin vitroでは腫瘍細胞の浸潤を促進し、またin vivoでは著明な腫瘍形成が確認されることを報告した。悪性神経膠腫幹細胞のマーカーとしてCD166/Activated leukocyte cell adhesion molecule(ALCAM)が挙げられるといった報告はこれまでになく、また悪性神経膠腫におけるALCAMの予後因子及び機能的役割について検討した報告はこれまでにはない。本研究はこうした意味で独創的でかつ新たな知見を世に発信するものであり、極めて重要な意義を持つ研究と思われる。

以上の内容から学位に値するものと認める。