

学位授与番号：甲 1 0 0 6 号

氏 名：嘉納 麻耶

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 3 月 9 日

学位論文名：

ヒト下垂体腫瘍における腫瘍幹細胞特性の解析

主論文名：

Characterization of possible tumor stem cells from human pituitary adenomas.

（ヒト下垂体腫瘍における腫瘍幹細胞特性の解析）

学位審査委員長：教授 佐々木敬

学位審査委員：教授 岡野ジェームズ洋尚 教授 相羽恵介

# 論文要旨

論文提出者名	嘉納 麻耶	指導教授名 宇都宮 一典
<p data-bbox="181 434 405 470">主論文題名</p> <p data-bbox="181 495 1347 530">Characterization of possible tumor stem cells from human pituitary adenomas</p> <p data-bbox="201 562 900 598">(ヒト下垂体腫瘍における腫瘍幹細胞特性の解析)</p> <p data-bbox="194 636 1318 672">Maya Kano, Susumu Takekoshi, Robert Y. Osamura, Katsuyoshi Tojo,</p> <p data-bbox="194 707 815 743">Kazunori Utsunomiya, Shozo Yamada.</p> <p data-bbox="194 768 959 804">Jikeikai Medical Journal ; 2015 ; 第 63 卷 1 号</p> <p data-bbox="181 884 1430 1158">下垂体腺腫は比較的頻度の高い脳腫瘍で、ホルモン過剰症状から様々な内分泌疾患を引き起こす。治療の第一選択は手術であるが、しばしば治療に難渋する症例も存在し、新たな治療法の開発が期待されている。しかし、下垂体機能分化や腫瘍化のメカニズムには不明な点も多い。そこで、我々は下垂体腺腫における tumor stem cell の存在に着目し、これを同定しその特性を明らかにすることで、将来ヒト下垂体に特異的な機能分化、新たな腫瘍化メカニズム解明を目指した。</p> <p data-bbox="181 1171 1430 1637">Sphere 法により tumor stem cell を分別し、その後分化誘導を試みた。培養開始後、腫瘍細胞数が増加し、tumor stem cell の性質である自己複製能を示すことができた。また、tumor stem cell marker (SOX2、OCT3/4、CD133)、下垂体機能分化に関与する転写因子(GATA2)の各発現を分化誘導前後で比較したところ、sphere で発現していた SOX2、OCT3/4、CD133 は分化誘導により抑制され、一方 GATA2 は誘導後に発現が増加しており、早期の sphere がより未分化な tumor stem cell の性質を持つことが示された。また、sphere では培養前に発現していた ACTH 以外に、新たに下垂体ホルモン LH・αGSU の発現を認め、更に分化誘導によってこれらの陽性細胞が増加した。ACTH と LH・αGSU は異なる細胞系譜であり、sphere を構成する腫瘍細胞が未分化な状態から、他の系譜へ分化したことを示したと言える。</p> <p data-bbox="181 1650 1430 1830">またセルソーティングにより下垂体腺腫における CD133 陽性細胞を抽出し、SOX2、OCT3/4 の発現をみたところ、陰性細胞と比較して陽性細胞において発現が著明に増加しており、CD133 が下垂体腺腫における tumor stem cell marker である可能性が示唆された。</p> <p data-bbox="181 1843 1430 2018">今後、本研究において見出された tumor stem cell の特性を解明することによって、これまで未知であったヒト下垂体特異的な分化系譜や腫瘍化プロセスの理解が一層深まるとともに、これを治療標的とした新たな治療法の開発に発展するものと考えている。</p>		

## 論文審査の結果の要旨

嘉納麻耶氏の学位請求論文の英文タイトルは、Characterization of possible stem cells from human pituitary adenomas、日本語名は「ヒト下垂体腫瘍における腫瘍幹細胞特性の解析」と題するものである。指導教授は糖尿病・内分泌内科学 宇都宮一典教授、学位審査会は佐々木敬委員長、審査委員の相羽恵介教授ならびに岡野ジィムス洋尚教授の出席のもと、平成 28 年 2 月 15 日に行われた。

以下に審査会の結果を報告する。

嘉納氏は本論文で研究対象となっている下垂体前葉の内分泌細胞に由来する腫瘍について、腫瘍幹細胞 (tumor stem cell) の仮説に基づいた研究手法の確立と、内分泌腺腫瘍の発生機序についての研究を行った。その結果について席上まず嘉納氏からプレゼンテーションが行われ、

- 腫瘍の初代培養から増殖能の高い「Sphere」と称される細胞塊を形成させることに成功したこと
- この中に stem cell のマーカーを発現する細胞が相対的に多く観られたことなどを中心に、研究の概要が示された。

嘉納氏のこのプレゼンテーションに引き続いて、審査会は口頭試問に移った。

- Sphere に観察される増殖する細胞は stem cell だけに由来すると言えるのか？単一細胞からの増殖を試みるべきではないのか？
  - BrdU など増殖能の指標はどうであったか？
  - stem cell のマーカーと考えられる CD133 や Nestin の発現する細胞は Sphere を形成する前の、腫瘍の中では観察されたのか？
  - 検討対象としてクッシング兆候など臨床症状を呈していない、いわゆる silent tumor, non-functioning tumor を選んだ理由は何か？
  - Sphere 法という人工的な培養環境に置いていることの影響はどのように考えるのか？特に Sphere 内に入っている間質細胞による「腫瘍微小環境」の影響はどう考えるのか？
  - ACTH 産生が認められ分化した機能を持つ腫瘍細胞に stem cell のマーカーを検出したのは、「脱分化現象」が起こったのではないのか？
- などが委員よりなされ、嘉納氏はこれらの質問に明快に、かつ適切に回答した。

その後、相羽、岡野両教授と佐々木委員長が慎重に審議した結果、

- 腫瘍幹細胞 ; tumor stem cell仮説に着目し新たな研究手法に果敢に挑戦したものであること、
  - 下垂体腫瘍の発生機序に関する現象の一旦を明らかにしたこと、
- から、嘉納氏の本研究は、下垂体前葉の内分泌腫瘍の発生機序の解明、新たな治療法の開発のために意義深いと考えられ、審査委員会としては学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた次第である。

以上