

## 新たな大腸癌幹細胞モデルCD44陽性COL0 201細胞の 同定ならびにその性質解析

奥山, 裕久

<https://doi.org/10.15017/4060097>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (創薬科学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏名	奥山 裕久
論文名	新たな大腸癌幹細胞モデル CD44 陽性 COLO 201 細胞の同定ならびにその性質解析
論文調査委員	主査 九州大学大学院薬学府 教授 田中 嘉孝 副査 九州大学大学院薬学府 教授 山田 健一 副査 九州大学大学院薬学府 准教授 阿部 義人 副査 九州大学大学院薬学府 准教授 石井 祐次

## 論文審査の結果の要旨

大腸癌は世界中で最も罹患患者が多い癌種の一つであり、新たな大腸癌治療法の確立は人類における喫緊の課題である。近年、腫瘍生物学の発展により自己複製能力及び分化能力を有する癌幹細胞と呼ばれる微小集団の存在が明らかになり、腫瘍の増殖と維持に必要な不可欠な存在であるとされている。これまでに、多くの研究者によって、急性骨髄性白血病、乳癌、膀胱癌、肺癌といった様々な癌腫で、複数の分子の表面マーカーを指標に癌幹細胞が同定されている。大腸癌の表面マーカーとして、CD44 や CD133、CD166 が報告されている。癌幹細胞の選抜は、癌患者の腫瘍から細胞表面マーカーを使って分離し *in vitro* におけるスフェア形成能や免疫不全マウスにおける腫瘍形成能試験が行われることがほとんどであった。しかし、臨床サンプルから安定した結果を得るのが難しく、癌幹細胞を標的とした治療法の開発には非臨床モデルが必須である。申請者は、癌患者への新たな治療方法の開発に向けた基盤的研究として、非臨床モデルになりうる細胞株を見出すべく、ヒト大腸癌細胞株から癌幹細胞を単離することを本研究で試みた。

その結果、COLO 201 細胞には CD44 の発現が明確に分かれる 2 つの細胞集団から構成され、CD44 陰性細胞は増腫瘍性を持たないにも関わらず、CD44 陽性細胞は高い増腫瘍能力を持っていることを本研究で初めて見出した。これまでに報告されている他の癌幹細胞モデルに比べて、本モデルにおける増腫瘍性は明確な差であった。CD44 陽性細胞は *in vitro* および *in vivo* において、幹細胞性や多分化能を保持しており癌幹細胞の特徴を有しているだけでなく、癌治療に広く汎用される抗癌剤である fluorouracil (5-FU) に対して抵抗性を示したことから、臨床で問題となっている悪性度の高い細胞集団に似た特徴を持っていた。また、CD44 陽性細胞と陰性細胞のマイクロアレイ解析によって、発現差 2 倍以上かつ p 値 0.05 未満のクライテリアに基づいて、CD44 陽性細胞で上昇していた 191 遺伝子と低下していた 216 遺伝子を含む合計 407 遺伝子を抽出した。そのうち、癌幹細胞の特徴や抗癌剤耐性に関連する遺伝子 (CXCR4、ALDH1A1、ALDH3A1、WNT5A) の発現が CD44 陽性細胞で亢進していることを見出した。したがって、このモデルは癌幹細胞研究を発展させる有用なモデルとなると考えられる。

このような研究成果は、学術的新規性に加え癌幹細胞を標的とした新たな治療方法の開発にも有益な知見を与えるものであり、申請者は博士 (創薬科学) の学位を取得するに相応しいと判断した。