

GPLD1⁺ cancer stem cells contribute to chemotherapy resistance and tumor relapse in intestinal cancer

溝尾, 太佑

<https://hdl.handle.net/2324/7363677>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

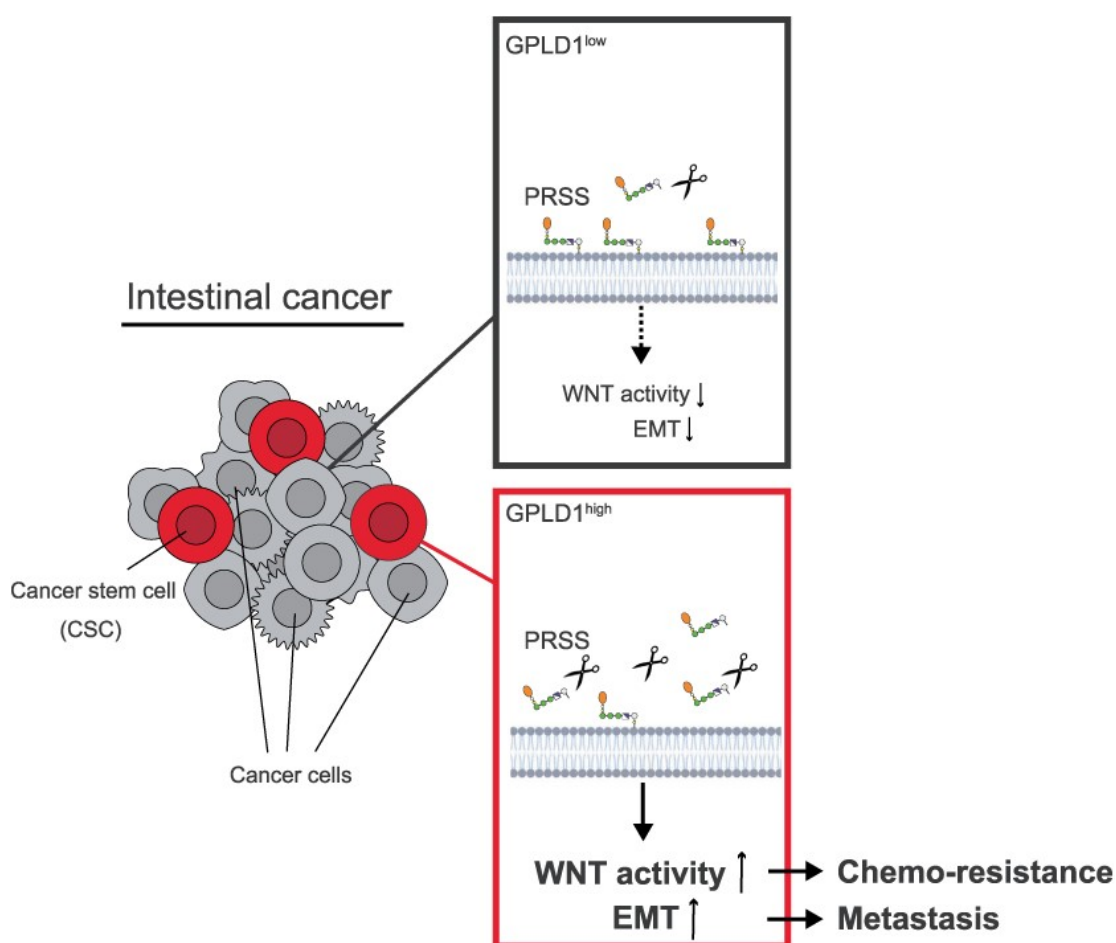


氏名： 溝尾太佑

論文名： 英文タイトル GPLD1⁺ cancer stem cells contribute to chemotherapy resistance and tumour relapse in intestinal cancer
(和文タイトル) GPLD1 陽性がん幹細胞は腸管がんの化学療法抵抗性と腫瘍再発に寄与する

区分： 甲

論文内容の要旨



結腸直腸癌は世界中で最も一般的ながんの一つであり、特に進行した症例では予後が極めて悪いことが多い。がんの治療抵抗性および再発は、腫瘍内の細胞異質性に起因すると考えられ、特にがん幹細胞 (CSCs) がその主要因とされている。CSCs は自己再生能と多分化能を持ち、従来の治療法では増殖中の細胞を標的とするため、静止状態にある CSCs は治療抵抗性を示し、治療後も腫瘍の再成長や転移の原因となる。本研究では、四重変異マウス腸管がんオルガノイドモデルと単一細胞 RNA シーケンシング (scRNA-seq) 解析を組み合わせ使用し、膜タンパク質のグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーを切断する酵素であるグリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ D1 (GPLD1) を、静止状態の CSCs の特異的のマーカとして同定した。Gpld1⁺細胞を 5-フルオロウラシル (5-FU) 治療と併用してアブレーションすることで、腸癌オルガノイドの細胞生存率および再成長が大

幅に抑制された。さらに、ヒト結腸がん細胞株において、セリンプロテアーゼ 8 (PRSS8) を GPLD1 の主要な基質として同定し、GPLD1 が PRSS8 の GPI アンカーを切断して PRSS8 を細胞膜から放出させることで、Wnt シグナル伝達の活性化および癌細胞の上皮間葉転換 (EMT) を促進するメカニズムを明らかにした。GPLD1 の薬理的阻害は、膜上の機能的 PRSS8 の量を増加させることで、Wnt シグナル伝達および EMT を効果的に抑制した。これにより、結腸がんにおける GPLD1 の標的化が、CSCs によって駆動される Wnt シグナル伝達および EMT 関連の癌進行を抑制し、治療抵抗性や再発を防ぐ新たな治療戦略として有望であることが示唆された。