

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)



(別紙様式2)

氏 名	溝尾 太佑					
論 文 名	GPLD1 ⁺ cancer stem cells contribute to chemotherapy resistance and tumor relapse in intestinal cancer (GPLD1 ⁺ がん幹細胞は、大腸がんにおける化学療法抵抗性と腫瘍再発に寄与する)					
論文調査委員	主 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	鈴木	淳史	
	副 査	九州大学	教授	新井	文用	
	副 査	九州大学	教授	前田	高宏	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

がん幹細胞（CSCs）は、がんの進行、治療抵抗性、再発において中心的な役割を果たしている。4つの突然変異を持つマウスの腸管がんオルガノイドモデルと単一細胞RNAシーケンス解析を使用することで、申請者らは今回、膜タンパク質の糖脂質ホスファチジルイノシトール（GPI）アンカーの切断を触媒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CSCのマーカールとして特定した。Gpld1陽性細胞をアブレーションし、5-FUで処理すると、腸管がんオルガノイドの形成率と細胞生存率が大幅に低下した。さらに、ヒト大腸がん細胞におけるGPLD1の主要基質としてセリンプロテアーゼ8（PRSS8）を同定した。GPLD1はPRSS8のGPIアンカーを切断し、それによってプロテアーゼを細胞膜から放出させ、Wntシグナル伝達を活性化させ、がん細胞における上皮間葉転換（EMT）を促進した。GPLD1の薬理的阻害は、細胞膜における機能的PRSS8の量の増加と関連して、Wntシグナル伝達活性とEMTを抑制した。申請者らの研究結果は、大腸がんにおけるGPLD1の標的化が、Wntシグナル伝達とCSCが駆動するEMT関連のがん進行の抑制に基づく新たな治療戦略に貢献する可能性を示唆している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究の背景、目的、方法、結果、考察などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。