

# 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 熊澤 詔子

論 文 題 目

Possible Association between Stem-like Hallmark and Radioresistance  
in Human Cervical Carcinoma Cells

(子宮頸癌細胞株におけるがん幹細胞の同定と特徴及び放射線耐性との  
関与)

論文審査担当者

主 査 委  
委  
委

名古屋大学教授

馬 橋

名古屋大学教授

名古屋大学教授

長 石川

名古屋大学教授

吉川 史隆

指導教授

雅 英  
泰 弘  
好 規



## 論文審査の結果の要旨

子宮頸癌は扁平上皮癌が多くを占め、放射線療法が有効であるが、放射線耐性の獲得が問題となっている。また放射線耐性のメカニズムの一つにがん幹細胞の存在が指摘されている。また放射線耐性のメカニズムの一つにがん幹細胞の存在が指摘されている。がん幹細胞は多分化能と自己複製能を有する少数の細胞集団であり、抗がん剤や放射線への抵抗性を示し、治療の際に残存しやすく、再発・転移の原因となり予後の悪化の一因となると考えられている。がん幹細胞に関与した放射線耐性を究明することは、臨床で問題になっている放射線照射後の再発・転移のメカニズムの解明につながると思われる。本研究では、子宮頸癌細胞株において side population (SP) を用いたがん幹細胞の同定と特徴、及び放射線耐性との関与について検討を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. がん幹細胞マーカーの一つである CD133, CXCR4, Oct3/4, SOX2 の発現が NSP (non-SP) と比較して SP で高発現を認めた。培養後の side population では、SP は SP と NSP に分化する一方で、NSP は NSP しか分化せず、SP は自己複製能と多分化能を有していることが示唆された。劣悪な環境下でも SP は大きなコロニーを形成し、高い viability を示したが、NSP はアポトーシスを顕著に認めた。
2. *Vivo* で SP は NSP より増殖スピードが早く、少ない細胞数でも腫瘍形成を認めた。以上より SP ががん幹細胞様の性質を持つことが示唆された。
3. 放射線照射後でも SP は NSP と比較して高い viability、コロニーの有意な増加を示した。
4. 照射後の side population が非照射群と比較して SP の発現が増加し、SP が放射線耐性に関与している可能性が示唆された。
5. PARP/ cleaved PARP の発現を検討したところ、NSP では cleaved PARP の発現が SP より高発現しており、NSP のアポトーシスが示唆された。
6. 照射後の SP、NSP において c-Met 及び Wee1 の発現を Western blot にて解析したところ、SP で c-Met、Wee1 両方ともいずれの条件でも NSP より高発現し、c-Met 及び Wee1 は SP の放射線耐性に関与していることが示唆された。

本研究は、SP ががん幹細胞様性質と放射線耐性を示し、臨床上問題となっている子宮頸癌の放射線耐性のメカニズムを解明するための一助となる可能性が示唆された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	熊澤 詔子
試験担当者	主査 高橋雅夫 小寺泰弘 長石好規 指導教授 吉川史隆			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SPにおけるがん幹細胞様性質の特性について</li> <li>2. SPにおける放射線耐性について</li> <li>3. c-Met、Wee1と放射線耐性との関与、及び今後の展望について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				