

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 韓 一 芑

論 文 題 目

Significance of low mTORC1 activity in defining the
characteristics of brain tumor stem cells

(脳腫瘍幹細胞の特性定義における低 mTORC1 活性の意義)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 隆



名古屋大学教授

委員

門松 健治



名古屋大学教授

委員

清井 仁



名古屋大学教授

指導教授

高橋 雅英



論文審査の結果の要旨

今回、神経膠芽腫由来の脳腫瘍幹細胞（BTSC）は分化した腫瘍細胞（DIFF）よりも低い mTORC1（mammalian target of rapamycin complex 1）活性を示すこと、さらに新鮮な培地で刺激した際に DIFF とは異なる mTORC1 活性変化を示すことを明らかにした。DIFF の増殖は mTORC1 に依存するのに対し、BTSC の増殖は mTORC1 に依存しなかった。さらにヒト神経膠腫組織において BTSC マーカーの発現と mTORC1 活性は逆相関することを明らかにした。以上の結果は BTSC と DIFF が異なる代謝活性を有することを示唆するものであり、BTSC を標的とした新規治療法の開発に向けた新規知見を提供するものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 過去の報告では、癌幹細胞における mTORC1 活性の意義については統一した見解がない。膵臓癌や乳癌由来の癌幹細胞では mTORC1 活性が高いとする報告があるのに対し、血液腫瘍由来の癌幹細胞では mTORC1 活性は低く保たれるとする報告がある。今回の研究において、脳腫瘍由来の幹細胞においては mTORC1 活性が低く保たれることの意義を明らかにした。
2. 今回の研究では BTSC と、同細胞から分化誘導によって得られた DIFF を用い、DIFF は分化誘導後 10 回以上継代したものをを用いた。各種 BTSC と DIFF はそれぞれのマーカーを安定して発現していることを常に確認した上で各種実験に供した。
3. BTSC および DIFF を刺激して mTORC1 活性を検証する際に、2 種類の実験方法で同様の結果が得られることを確認した。最初に BTSC を Neurobasal 培地で、DIFF を通常の血清添加培地で刺激した。次に BTSC と DIFF の両者を同一の培地（上皮増殖因子 EGF 添加培地）で刺激した。両者の実験において BTSC における mTORC1 活性の低下が観察された。
4. BTSC のマーカーとして多くの分子が知られており、CD133 もその一つであるが、近年は真の BTSC マーカーではないことが示されている。BTSC の多様性や可塑性が真のマーカーの同定を困難にしている原因である。今回の検証では mTORC1 阻害剤ラパマイシンは BTSC の分化を阻害したが、その際も Nanog、Oct4、Sox2 等の各種 BTSC マーカーの発現変化は必ずしも一致しなかった。BTSC の真のマーカーの同定は今後の研究課題と考えられる。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	韓一凡
試験担当者	主査	高橋隆	門松良江	増井仁
	指導教授	高橋雅英		
<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"> 1. 癌幹細胞におけるmTORC1の機能の意義に関するこれまでの報告と、それらを踏まえた今回の研究の意義について 2. 今回の研究で用いた脳腫瘍幹細胞 (BTSC) と分化腫瘍細胞 (DIFF) の継代数と継代に伴う形質変化の影響について 3. BTSCおよびDIFFの刺激依存的mTORC1活性を検証する実験における培地組成の影響と、BTSCおよびDIFFにおけるmTORC1活性の相違が、真に内因性の活性制御機序に起因する可能性について 4. BTSCクローン316において分化誘導後にCD133の発現が上昇したことの意義と、BTSCマーカーとして知られているNanogおよびOct4の発現が、ラパマイシンによって影響を受けなかったことの意義について <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、腫瘍病理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>				