HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Functional analysis of Ceacam1 that is expressed in the glioblastoma-initiating cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	金子, 貞洋
Description	配架番号：2141
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11659号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59047
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Sadahiro_Kaneko_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　金子　貞洋

主査　　教　授　田中　伸哉
審査担当者　副査　　教　授　福田　諭
副査　　准教授　濱田　淳一
副査　　教　授　野口　昌幸

学 位 論 文 題 名

Functional analysis of Ceacam1 that is expressed in the glioblastoma-initiating cells
（膠芽腫幹細胞に発現されている膜タンパク質 Ceacam1 の機能解析）

膠芽腫（glioblastoma multiforme; GBM）は非常に悪性度の高い腫瘍であり様々な治療法の研究が進められている。幹細胞の概念は脳腫瘍にも存在しグリオーマ幹細胞（GIC）の性状や機能の解析は GBM の治療成績改善につながると考えられている。そこで本研究ではマウスおよびヒト脳腫瘍組織において Ceacam1 が既知の幹細胞マーカーの一つである CD15 と共局在しかつ Ceacam1 の発現により GIC が増加すること、また Ceacam1 の発現により腫瘍の増殖能が増強することを示した。次に Ceacam1 は GIC 内で STAT3 の活性化を担っていることを明らかにし、STAT3 の活性化が GIC の増殖能を増加させることを示した。また Ceacam1 がその下流で STAT3 に関連する幹細胞マーカーの発現を調整することも明らかにした。最後に Ceacam1L は細胞膜に単量体として存在するときにのみに、その細胞内ドメインに c-Src が結合しリン酸化され、c-Src/STAT3 経路を活性化し増殖能の増加や幹細胞性の維持に働くことを示した。これらから Ceacam1 が GIC に発現する特異的膜タンパク質であり、その増殖や幹細胞性の維持と薬剤耐性に関与していると考えられた。この結果は Ceacam1 に関わる GIC の機能を詳細に解析したものであり、脳腫瘍の治療標的として研究が展開されていくことが期待できると報告した。

審査にあたり、まず副査の野口昌幸教授より Ceacam1 の細胞膜上の存在形式を規定する因子についての質問があった。申請者は過去の論文では環境に依存するとの報告が多く、GBM については周囲の微小環境(ニッチ)が影響していると考えられると回答した。次にマウス脳腫瘍幹細胞を樹立するにあたりなぜ PTEN や EGFR、TERT などの脳腫瘍における変異や増幅が判明している遺伝子ではなく、活性型 H-Ras 遺伝子の導入で作成したのかについて質問があった。申請者は現時点では H-Ras 遺伝子の活性化が神経膠腫の遺伝子変化として広く確立したものではないが、グリオーマの悪性度や発生に関わっているとの報告も散見されており、結果として樹立した細胞が腫瘍幹細胞の特性を有しているため実験にあたり支障ないと判断したと回答した。

続いて副査の濱田淳一准教授から Ceacam にさまざまな splicing variant が存在する中でなぜ Ceacam1L を使用したのかについての質問があった。申請者は GBM 組織を用いた RT-PCR をさまざまな Ceacam family 検出のために行った結果、Ceacam1 のみが共通してす

べての GBM 組織に発現していたことと、過去の論文では Ceacam1L/S 以外はヒトでは極めてわずかにしか発現していないため Ceacam1L/S を使用したと回答した。次に Ceacam1 を活性化するリガンドについて質問があった。申請者は細胞膜上での存在形式によりシグナルが変化するということしか明らかになっておらず、リガンドは不明であると回答した。次に Ceacam1 は癌幹細胞が休止状態である場合にどういった機構を示しているか質問があった。申請者は機序については今後の課題であるが本実験の結果からは増殖能を制御しながら STAT3 に関わる幹細胞維持に関与していると推測されると回答した。

続いて副査の福田諭教授から今回の研究成果をもちいた脳腫瘍治療の展望についての質問があった。申請者は Ceacam1 はその発現量が多くないことから診断の手法としての発展は困難であるが、GIC の細胞膜に存在するという性質から脳腫瘍幹細胞を標的とした抗体医療につながる可能性があると回答した。

最後に主査の田中伸哉教授から使用したヒト GBM サンプルについてのプロファイリングとヒト GBM 組織での Ceacam1 陽性細胞の移植実験を行ったかについての質問があった。申請者はそれらの実験について行っておらず今後の課題であると回答した。次に腫瘍微小環境と Ceacam1 の関連について質問があった。申請者は具体的に血管性ニッチや低酸素ニッチとの関連が明らかにならなかったと回答したが、田中教授より組織染色の浸潤部位に Ceacam1 が幹細胞マーカーと共局在していた結果から浸潤性ニッチとの関連の可能性について指摘があった。

本論文は GIC の特異的タンパク質として Cecam1 を同定し、その腫瘍内での機能解析を行ったものであり、今後の GIC 研究の一助となり脳腫瘍治療の改善に貢献することが期待されることから、審査員一同は本研究成果を評価し大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受ける資格を有すると判定した。