



Title	ハイドロゲルを用いた髄膜腫がん幹細胞マーカーの検索 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小田, 義崇
Description	配架番号 : 2685
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14941号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85749
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ODA_Yoshitaka_review.pdf, 審査の要旨



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 小田 義崇

	主査	教授	青山 英史
審査担当者	副査	教授	松野 吉宏
	副査	准教授	山崎 美和子

学位論文題名

ハイドロゲルを用いた髄膜腫がん幹細胞マーカーの検索
(Development of novel stem cell marker for meningioma using hydrogels)

審査にあたり、まず副査の松野 吉宏教授から、免疫染色の染色方法について、手染めか、機械を使った染色かについての質問があった。また FFPE と PFPE について、正式名称を記載すべきという指摘がなされた。次に CXCR4 陽性細胞について腫瘍中央部で染色される部分と、辺縁部で染色される部分における生物学的特徴に差異があるのかという質問があり、それに対して申請者は腫瘍中央部で染色される部分は、検討してきたがん幹細胞への染色像を見ているのに対して、腫瘍辺縁部で染色が見られる部分では線維化を誘導する因子としての CXCR4 の役割を見ている可能性があるかと回答した。次に、脳 PFPE と FFPE では染色状態が異なると考えられるため、コントロールとなる予後良好な髄膜腫についても CXCR4 の免疫染色の結果を掲載すべきではないかという指摘がなされた。また研究内容と論文タイトルが一致していないという指摘がなされ、より適切なタイトルへの変更についての提案がなされた。

副査の山崎 美和子准教授からは、CXCR4 を治療標的の最上位分子として選択した理由について質問があり、それに対して申請者は最上位の分子とする根拠はないが、CXCR4 のリガンドである CXCL12 にて刺激をしたところががん幹細胞マーカーの発現が亢進したこと、また CXCR4 は膜蛋白であり治療薬もあることが理由であると回答がなされた。次に、免疫染色について何をコントロールとしたのかという点と、そのコントロールの適切性について質問があった。申請者は、免疫染色のコントロールには血管内皮と膠原繊維を用いたこと、血管内皮より強い染色でクラスターの形成を認めるものを 2+として評価を行ったこと、内在性のコントロールのため、比較対象としては適切と考えられると回答があった。最後に、論文の体裁に関して、引用論文の掲載形式、専門用語の正式名称と説明の欠如、動物実験の記載に関する不備などの指摘がなされた。

最後に主査の青山 英史教授から、3 種類の異なった性質を持つハイドロゲルを用いる必要性についての質問があり、申請者はゲルごとに誘導されている細胞の生物学的特徴は異なっているため、3 種類のゲルを用いて、その共通項を探ることで、よりがん幹細胞に特徴的な分子を同定できると考えていると回答した。次に最初は 3 種類のゲルを使っていたのに途中から PNaSS ゲルを用いた検討が多かった理由について質問があり、申請者は PNaSS ゲルを用いた場合に stemness

marker の発現量が最も高く、また形態的にも PS ディッシュ上での形態と類似しているため、コントロールを PS ディッシュとして場合に比較対象として適切であると考えた旨、回答があった。次に、CXCR4 蛋白の発現がもつ臨床的な意義についての質問がなされ、病理診断に与える意義についての質問がなされ、申請者は臨床上治療法選択に重要な意義を持つ脳への浸潤を判断する際に補助的な役割を果たす可能性があることについて言及がなされた。

当研究は、現在有効な治療法が確立していない高悪性度髄膜腫に着目し、治療標的となりうる分子の同定と、更には同分子を標的とした有効な薬剤の開発までを見据えた壮大な計画戦略の基盤となる研究である。また、がん幹細胞仮説に基づいた研究はこれまで同病態においては充分行われてこなかったことから、同研究は高い将来性を持ち、また高い新規性と独自性を持つ。また実験手法において、所属教室で現在積極的に研究開発がなされているハイドロゲルという培養基材を用えており、同基材を用いることで、効率的にがん幹細胞を誘導する新規の誘導方法を開発した点においても高く評価される。同手法を用いることで、高悪性度髄膜腫に対する治療標的となる候補分子として CXCR4 を同定したこと、さらに同分子を病理診断における有用性を示した点において高く評価される。現時点では、同分子に対する新規治療薬の開発までには至っていないが、この研究成果をもとにして今後の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、また同審査における質疑応答の内容、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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。