

(様式 17)

学位論文審査の概要

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)

膠芽腫は非常に悪性度が高くグリオーマ幹細胞 (GIC) の性状や機能の解析はその治療成績改善につながると考えられている。本研究では脳腫瘍組織において Ceacam1 が既知の幹細胞マーカーのと共局在しかつ 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と、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のみに、c-Src をリン酸化し、c-Src/STAT3 経路を活性化することで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。

質疑応答では、基礎的側面から Ceacam1L の性質と腫瘍微小環境について、臨床的側面から今後の脳腫瘍治療への応用についての質問があがった。申請者は基礎的側面に関して Ceacam1L はその存在形式によって細胞内シグナルを変化させるタンパク質であり、その存在形式は腫瘍微小環境によって規定されるとしたが、その詳細については今後の課題として検討すると回答した。今後の治療への応用に関して、Ceacam1 は GIC に存在する膜タンパク質であるという性質から抗体医療の可能性が考えられると回答した。

本論文は GIC の特異的タンパク質として Ceacam1 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。