

(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	佐藤史幸
主査	教授	佐邊 壽孝	
審査担当者	副査 准教授	神山 俊哉	
	副査 教授	平野 聡	
	副査 教授	野口 昌幸	

### 学 位 論 文 題 名

チロシンキナーゼ阻害薬を用いた食道扁平上皮癌がん幹細胞を  
標的とした治療法の開発

(Development of treatment against cancer stem-like cells in esophageal squamous cell carcinoma  
by tyrosine kinase inhibitors)

「癌幹細胞様細胞」(CSC) 仮説が提唱されている。また、食道扁平上皮癌において、間葉的表現型を獲得することが治療耐性の根本であり、EMT 転換が CSC 化と強い線形関連を示す。

食道扁平上皮癌には上皮増殖因子受容体(EGFR)の過剰発現が多く認められる。TGF $\beta$ は本癌悪性度の主因子であるが、その際、EFGR などと協調する。本癌における EGFR 阻害効果は十分に検証されておらず、本論文において検証を行った。

EPC2T 細胞と OKF6T 細胞を用い、それぞれに上皮系 CD44Low/CD24High と間葉系 CD44High/CD24Low の細胞集団の存在し、CD44High/CD24Low 細胞は CSC 特徴を有すること、CD44Low/CD24High 細胞は CD44High/CD24Low 細胞へ変換され得ること、EGFR 阻害剤はこの変換をわずかであるが有意に抑制し、一方、CD44High/CD24Low 細胞集団に対しては non-CSC 化能を示さない事を明らかにした。

審査にあたり、副査の神山准教授から本癌 CSC に関して質問され十分な回答があった。CSC 議論に不十分な記載がとの指摘もあり、修正する旨回答があった。副査の平野教授からは、固形癌における癌幹細胞の存在性への疑問を呈する質問があり、悪性度進展の全時系列にわたって存在するのではないと考えられるとの回答があった。副査の野口教授からは、FACS gate 設定に関して質問があり、十分な回答があった。主査の佐邊教授からは、癌幹細胞仮説を超えた概念の確立と治療法が必要である事などの指摘があり、今後さらに努力したい旨、回答があった。

EGFR 阻害剤を始め様々な治療薬は、悪性度の進行した癌に根治的効果を示さない。この論文は古典的 CSC 仮説を超えた新規概念の確立と治療戦略が必要であることを実験例示した。審査員一同、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。