

学位論文抄録

卵巣癌幹細胞を用いたマウスモデルの樹立
(Establishment of mouse model using ovarian cancer stem cells)

本原 剛志

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻婦人科学

指導教員

片淵 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻産科婦人科学

学位論文抄録

【目的】 様々な腫瘍組織において、自己複製能を有する癌幹細胞とそこから分化した癌細胞からなる階層性の存在が近年明らかにされ、その起源は正常組織内の組織幹細胞あるいは前駆細胞であるという見解が示されている。上皮細胞接着分子(Epithelial cell adhesion molecule: EpCAM)は細胞接着に関与するI型膜タンパクであり、胚性幹細胞や他の正常組織における組織幹細胞との関連性が指摘されている。また、様々な固形癌における癌幹細胞マーカーとしての報告があり、卵巣癌においても予後不良因子として重要である。本研究では、マウス卵巣における組織幹細胞の候補マーカーの同定を試みるとともに、同細胞集団に対して遺伝子操作による発癌誘導を行うことで卵巣癌における発癌メカニズムを解明し、さらには癌幹細胞を頂点とした階層性を有する実験モデルを樹立することで癌幹細胞を標的とした卵巣癌治療への応用を目指すことを目的とした。

【方法】 フローサイトメトリーを用いてマウス卵巣の EpCAM 陽性細胞を分取し、*in vitro* での培養系を用いて組織幹細胞としての性質について検討を行った。続いて、同細胞集団に対して RNA 干渉法にて癌抑制遺伝子 p53 の発現を抑制した後に、レトロウイルスベクターを用いて c-Myc および K-Ras 遺伝子の導入を行い、正常免疫能のマウス卵巣に同所移植した。さらに、形成されたマウス卵巣腫瘍において EpCAM 陽性の腫瘍細胞が癌幹細胞としての特性を有しているかについて検証した。

【結果】 マウス卵巣における EpCAM 陽性細胞は、サイトケラチン陽性の上皮細胞への分化能および sphere 形成能を有し、組織幹細胞様の性質を有していることが示された。また、発癌誘導実験においては、上記の方法により形質転換した細胞を卵巣に同所移植することで、ヒト上皮性卵巣癌で見られる腺癌に組織的に酷似した腫瘍の形成が認められた。さらに、形成されたマウス卵巣腫瘍において EpCAM 陽性の腫瘍細胞が癌幹細胞としての特性を有していることを見出した。

【結論】 今回、樹立した上皮性卵巣癌マウスモデルは、癌化の標的細胞ならびに発癌に関わる分子イベントの解析を可能にし、組織幹細胞および癌幹細胞の包括的な理解、さらには創薬のための実験モデルとしても有用である。将来的には、卵巣癌幹細胞に関与する分子シグナルを標的とした卵巣癌治療への展開が期待される。