




## 審査結果報告書

平成 28 年 2 月 5 日

主 査 氏 名 河原克雅  

副 査 氏 名 天羽 康之 

副 査 氏 名 河内康雄 

副 査 氏 名 佐々木 治一郎 

1. 申請者氏名 : DM12007 犬飼 円

2. 論文テーマ :

Hypoxia-mediated cancer stem cells in pseudopalisades with activation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /Akt axis in glioblastoma

(膠芽腫の低酸素環境における HIF-1 $\alpha$ /Akt 系依存性がん幹細胞化機構の証明)

3. 論文審査結果 :

頭蓋内原発腫瘍の 25%を占める Astrocytoma の中で、異型性の強い区分 (Grade IV) は膠芽腫 (Glioblastoma) と称せられ、治療に抵抗性で予後が悪い (5 年生存率: 10%)。抗がん薬抵抗性の原因の 1 つ「がん幹細胞化・維持」には、Niche (ニッチ) 内の特殊な微小環境が重要とされる。申請者は、北里大学病院脳神経外科学教室の臨床検体を使って、「膠芽腫の低酸素環境とがん幹細胞化の関係」を分子病理学的に解析した。その結果、膠芽腫の偽柵状配列部領域は低酸素環境領域で、①低酸素関連マーカー (pAkt など) や幹細胞マーカーの発現誘導、②細胞増殖抑制、③bcl-2 や survivin の発現低下およびアポトーシスが増加する事を見つけた。さらに、塩化コバルト添加 (偽低酸素環境下) 培養膠芽腫細胞 (KS-1) で、有意な細胞増殖抑制と幹細胞化誘導を見出した。このことから、申請者は、膠芽腫内ニッチの低酸素環境は、「がん幹細胞化や細胞増殖抑制・アポトーシス誘導を促進する」と結論した。さらに、偽柵状配列部領域の Akt 発現は、「低酸素誘導アポトーシスの抑制を介して、がん幹細胞化の維持に寄与する」と結論した。公開審査では、申請者は主論文の内容について綿密な発表を行い、その後の質疑応答でも審査員からの多種多様な質問について適切に答えることができた。質疑内容の主な点は、①虚血性変化と血管新生の関連、②塩化コバルトによる低酸素状態誘導のメカニズム、③膠芽腫の発生とがん幹細胞の関係、④長期低酸素モデルの作成法、などであった。審査員は、学位論文の質の高さ、質疑応答の的確さから、博士号 (医学) の学位授与に十分値すると判断した。