

論文審査の結果の要旨

氏名：日 高 綾 乃

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト神経芽腫細胞株における脱分化脂肪細胞(Dedifferentiated fat cells: DFAT)を用いた分化誘導の検討

審査委員：(主 査) 教授 川 名 敬

(副 査) 教授 吉 野 篤 緒 教授 木 下 浩 作

教授 後藤田 卓 志

神経芽腫に対する分化誘導による治療法の候補として、DFAT (dedifferentiated fat cells) に注目し、DFAT とその液性因子を主軸とする神経芽腫細胞株への薬理効果を検討した研究である。

神経芽腫の治療の1つとして、従来から分化誘導療法が臨床応用されてきた。Retinoic acid (RA) が分化誘導物質として試されていた。しかし、実臨床での効果は十分とは言えない。本研究では、DFAT がもつ分化誘導能に注目し、これを神経芽細胞腫の治療に応用するための基礎的研究を実施された。

DFAT の培養液 (condition medium) を添加することによって、神経芽細胞腫の細胞株 2 株がいずれも分化誘導されていくことを in vitro 実験で初めて証明された。この作用は、RA と併用することによって、更に増強した。一方、同細胞株の増殖抑制を見た実験においては、DFAT の培養液だけでは、むしろ増殖促進の傾向があった。これは condition medium 中の成長因子の影響が考えられた。そこで、神経芽細胞腫の発癌分子機構の中心的役割をもつ PI3K/ALT/FAK 経路に注目し、分化誘導と PI3K 阻害の併用する添加実験を行ったところ、増殖抑制と分化誘導という全く異なる治療戦略の組み合わせによって、相乗的な神経芽細胞株の抗腫瘍作用（細胞増殖抑制能）が示された。

現時点では基礎研究レベルであるが、少なくとも先行研究でやられた RA による分化誘導療法と異なる視点を持ち、かつ DFAT という患者個体から再生されたシーズを臨床応用した再生医療とも言える。

臨床の疾患や治療法にねざした研究テーマであり、新規性がある研究内容である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 2 年 2 月 19 日