



Therapeutic inhibition of Bmi-1 ablates chemoresistant cancer stem cells in adenoid cystic carcinoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-01-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐原, 聡甫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000307

論文審査の結果の要旨

がん幹細胞（CSC）の化学療法抵抗性や腫瘍再発への関与は知られているが、唾液腺由来の腺様嚢胞がん（ACC）におけるその役割はまだ明らかではない。本研究では、Bmi-1 阻害剤による ACC の CSC を標的とした治療が、化学療法抵抗性や腫瘍再発にどのような影響を与えるかを検討した。

Bmi-1 の小分子阻害剤である PTC596 およびシスプラチンの治療効果を、患者由来移植（PDX）ACC 腫瘍を有する免疫不全マウス、およびヒト ACC 細胞株、またはヒト ACC 初代培養細胞を用いて評価した。治療が幹細胞性に与える影響は、サリスフィアアッセイ、ALDH/CD44 のフローサイトメトリー、自己再生マーカーBmi-1 および胚性幹細胞マーカーOct4 のウェスタンブロットにより検討した。本研究はミシガン大学の Institutional Animal Care and Use Committee の承認（承認番号: PRO00009324）を得て行われた。

ACC の *in vitro/in vivo* の実験において、プラチナ系薬剤（シスプラチン、カルボプラチン）は、Bmi-1 および Oct4 の発現を誘導し、サリスフィア形成やフローサイトメトリーでの CSC 分画の増加を引き起こした。一方で、ACC 細胞に PTC596 を処理した場合、Bmi-1、Oct4 および生存促進タンパク質 Mcl-1、Claspin の発現が抑制され、サリスフィアの数や CSC 分画の減少が示された。また、Claspin のサイレンシングはサリスフィア形成および CSC 分画を減少させた。さらに、*in vitro/in vivo* での PTC596 単独療法および PTC596/シスプラチン併用療法は、いずれも CSC 分画を減少させた。最後に、長期薬剤投与のマウス実験では、PTC596/シスプラチン併用療法が有意な腫瘍増殖抑制効果を示し、短期間（2 週間）の PTC596/シスプラチン併用療法後に無治療で経過観察を行ったマウス実験では、腫瘍再増大の有意な抑制が示された。以上の結果から、ACC に対する Bmi-1 阻害による CSC の化学療法抵抗性改善、腫瘍再発抑制効果が示唆された。同時に、既存療法に Bmi-1 阻害剤を追加することが ACC に対して有効な治療法となる可能性も示された。

審査委員会では、ACC に対する Bmi-1 阻害による治療効果を示した点、および、既存療法との組み合わせの有用性を示唆した点を高く評価した。以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 新村 和也

副査 増本 一真 副査 岩泉 守哉