

論 文 要 旨

Tumour formation by single fibroblast growth factor receptor 3-positive rhabdomyosarcoma-initiating cells

(横紋筋肉腫における FGFR3 陽性がん幹細胞の機能解析)

廣 津 匡 隆

【序論および目的】

悪性腫瘍には少数のがん幹細胞が存在し、他のがん細胞より、腫瘍形成能力が高いという仮説が最近、論じられている。この研究の目的は、横紋筋肉腫の中に、そのようながん幹細胞が存在するのかわかることを解明し、さらにその細胞の特徴などを明らかにすることである。

【材料および方法】

横紋筋肉腫の細胞株は KYM-1、RD、A204 を使い、臨床検体は横紋筋肉腫患者の生検時の組織を利用した。

- ① フローサイトメトリーにて、横紋筋肉腫細胞株での FGFR3 陽性細胞の存在を確認した。
- ② FGFR3 陽性細胞をヌードマウスに移植し、腫瘍形成能を調査した。
- ③ FGFR3 陽性細胞における未分化細胞マーカーや分化細胞マーカーの発現量を realtime PCR を用いて調査した。
- ④ FGFR3 陽性細胞に、リガンドである bFGF を投与することによる腫瘍増殖能の変化を無血清培地で検討した。
- ⑤ 横紋筋肉腫患者の臨床検体において、FGFR3 陽性細胞が存在するかを realtime PCR や免疫染色を用いて検討した。

【結 果】

- ① フローサイトメトリーにて、横紋筋肉腫細胞株 3 種類において、FGFR3 陽性細胞が少数存在することが確認できた。(1.6~2.6%程度)
- ② FGFR3 陽性細胞を少数ヌードマウスに移植しても腫瘍形成を認め、FGFR3 陰性細胞と比較して明らかに高い腫瘍形成能力を認めた。
- ③ 横紋筋肉腫細胞株において、FGFR3 陽性細胞では、FGFR3 陰性細胞と比較して未分化細胞マーカーの発現が多く、逆に分化細胞マーカーの発現が少なかった。これによって、FGFR3 陽性細胞がより未分化な細胞であることが確認できた。
- ④ 無血清培地で KYM1 に bFGF を添加して培養すると、腫瘍増殖能力が増加した。このことより、FGFR3 陽性細胞は高い腫瘍増殖能を持つことが確認できた。
- ⑤ 臨床検体においても、FGFR3 陽性細胞が存在することが、realtime PCR や免疫染色により、確認できた。

【結論及び考察】

最近、がん幹細胞という小集団の細胞が、悪性腫瘍において高い腫瘍形成能力を呈し、このがん幹細胞の存在が悪性腫瘍の治療抵抗性とも関係があるのではないかと論じられてきている。私の研究の中でも、横紋筋肉腫において、FGFR3 陽性細胞が小集団で存在し、高い腫瘍形成能力を呈していることが明らかとなった。この FGFR3 陽性細胞が今後の横紋筋肉腫の治療のターゲットとなる可能性があると考えている。そして、そのためには今後さらなる研究が必要と考える。

(British Journal of Cancer 2009;101(12) 掲載)