

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 山崎 慎太郎

論 文 題 目

Newly established patient-derived organoid model of intracranial meningioma

(髄膜腫の in vitro 研究に有用な新規オルガノイドモデルの樹立)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 尾崎 紀夫
名古屋大学教授

委員 勝野 雅央
名古屋大学教授

委員 木山 博資
名古屋大学教授

指導教授 齋藤 竜太

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、患者検体由来の髄膜腫オルガノイドモデルを樹立し、*in vitro* 実験を行うことで、高発現した *FOXMI* が髄膜腫の腫瘍増殖に関与していることを示した。組織学的及び遺伝子学的解析により、オルガノイドは患者腫瘍と類似した組織学的形態と分子異常を示すことを確かめた。悪性髄膜腫で異常高発現している *FOXMI* に着目し、グレード I 髄膜腫オルガノイドに *FOXMI* 強制発現ベクターを導入すると増殖が促進された。またグレード III 髄膜腫オルガノイド、細胞株オルガノイドで si-RNA を用いて *FOXMI* のノックダウンを行うと増殖が抑制された。更に、*FOXMI* 阻害剤である thiostrepton と放射線照射の併用により悪性髄膜腫オルガノイドの増殖が有意に抑制された。この結果、*FOXMI* が新規治療標的となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 髄膜腫においては、細胞株、Patient-derived xenografts (PDX)等の樹立が困難であることが知られ、実験モデルの不足が詳細な病態解析の障壁となってきた。今回培養を試みた全例でオルガノイド樹立に成功しており、樹立効率の高さは注目に値する。また多くの時間と資源を要する動物モデル作成と比較しても、短期間に樹立が可能なオルガノイドは high-throughput ドラッグスクリーニング等に対してより優れたモデルと考えられている。一方でオルガノイドモデルは血管等の周辺構造を欠くため、正常脳への浸潤など周辺組織との相互作用を解析する上では課題が残る。現在、ヒト iPS 細胞を用いた脳オルガノイドも樹立されているため、これらの共培養により髄膜腫との相互作用が明らかにできる可能性がある。
2. 長期継代を経たオルガノイドにおける Ki-67 index 及び分子異常は、患者腫瘍の特徴を維持していることが確認された。脳腫瘍においては膠芽腫、髄芽腫のオルガノイドモデルが報告されており、動物モデルが樹立されている。今回グレード I 髄膜腫オルガノイドを用いて動物モデル作成を試みたが生着は確認できなかった。この結果は、生体内において極めて増殖が遅い髄膜腫本来の性質を反映したものと考えられる。
3. *FOXMI* は細胞周期や腫瘍増殖を調整する転写因子である。神経膠腫や乳癌でも腫瘍増殖に関与しているとの報告があり、下流において β -catenin、cyclinD1 等を介して細胞増殖を促進すると考えられている。Thiostrepton は *FOXMI* の特異的阻害剤であり、乳癌では *FOXMI* の転写活性が阻害され腫瘍増殖が抑制されるとの報告がある。今後 *FOXMI* 阻害による髄膜腫の増殖抑制について詳細なメカニズムの解明することで、*FOXMI* を含む異常分子パスウェイの一部を標的とした si-RNA 注入や阻害剤投与なども新たな治療の選択肢となることが期待される。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	山崎 慎太郎
試験担当者	主査 尾崎 紀夫		副査 ₁ 勝野 雅央	
	副査 ₂ 木山 博資		指導教授 齋藤 竜太	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. オルガノイドモデルの有用性と今後の活用方法について2. 長期継代の影響と動物モデルの樹立について3. FOXM1の機能と高悪性度髄膜腫に対する今後の治療戦略の展望について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、脳神経外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				