

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 杉山 麻衣

論 文 題 目 Paired related homeobox 1 is associated with the invasive properties of glioblastoma cells

(Paired related homeobox 1 は神経膠芽腫細胞において浸潤能制御に
関与する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也



名古屋大学教授

委員

豊國伸哉



名古屋大学教授

委員

門松健治



名古屋大学教授

指導教授

近藤 豊



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

本論文では、既存データベースを用いた解析等から Paired Related Homeobox 1 (PRRX1) に着目し、膠芽腫の新規治療法開発を目指した研究を行った。臨床検体を用いた発現解析結果から、PRRX1 は悪性脳腫瘍患者由来組織において発現量の増加傾向が見られた。そこで、複数の膠芽腫細胞株において PRRX1 のノックダウン細胞株と強制発現株を作成して機能解析を遂行した。結果、PRRX1 はがん細胞の浸潤能と増殖能に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに分子メカニズムとして PRRX1 強制発現株において Notch 経路が活性化すること、Notch 経路阻害により PRRX1 強制発現でみられる浸潤能亢進が抑制されることを見出した。今回の研究において、PRRX1 は Notch 経路の活性化を介して膠芽腫細胞の浸潤能亢進に重要な機能を果たしていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 膠芽腫における PRRX1 の臨床的役割について、TCGA データベース調査により予後との相関について検討した。既存のデータベースでは、膠芽腫において PRRX1 が発現亢進している患者数が少なく相関については判断できなかった。

2.3. 膠芽腫の他に星細胞腫や乏突起膠腫などの悪性度の低い腫瘍でも PRRX1 の発現亢進が確認され、PRRX1 の発現量と悪性度は相関しなかった。この結果より、グレードによって PRRX1 の機能が異なる可能性が予想される。TCGA データベース調査により、膠芽腫において PRRX1 と Notch3 の発現には弱いながらも正の相関が見られたが、低悪性度脳腫瘍では相関がほとんど見られない結果を得た。このことから、膠芽腫と低悪性度脳腫瘍では PRRX1 の発現亢進による Notch 経路活性化に違いが出る可能性が予想され、グレード間で PRRX1 の下流シグナル活性化が異なる可能性が考えられる。また、Notch はがん微小環境に応じてがんの悪性化亢進に働く場合と、抑制的に働く場合があるとされている。TCGA データベース調査より、PRRX1 は JAG1 とも弱いながらも正の相関が見られている。この結果から推測すると PRRX1 は Notch 経路のリガンドの発現亢進により、Notch 経路の活性化を誘導する環境形成に寄与する可能性が示唆される。

4. PRRX1 の上流因子を探索する目的で、PRRX1 周囲の非コード領域を調べたところ、59 つの転写因子の結合領域が予想された。我々は上流因子として miR-124, 204 を候補として調査しており、特に miR-124 については mimic 導入により PRRX1 の発現が抑制され浸潤能が抑制される結果を得ている。浸潤能を制御する機能分子としては、PRRX1 ノックダウンにより発現が減少する MMP9 が候補の一つであると考えている。また、MMP9 のプロモーター領域に RBPj 結合領域が存在していることから、PRRX1 の下流で Notch 経路を介して MMP9 が制御されている可能性が考えられる。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第 号	氏名 杉山 麻衣
試験担当者	主査 岡島徹也	監修 豊岡伸哉 門下生 健治 近藤 豊
指導教授		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 膠芽腫における PRRX1 の臨床的役割について
2. 悪性脳腫瘍患者における PRRX1 の発現パターンについて
3. PRRX1 と Notch 経路活性化について
4. PRRX1 の上流、下流因子について

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、腫瘍生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。

別紙3

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第 号	氏名 杉山 麻衣
学力審査 担当者	主査 指導教授	岡島徹也 豊岡伸哉 門松健一 近藤 豊

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員会議の上判定した。