

氏名	大谷 理浩
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5 6 7 2 号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Fibroblast growth factor 13 regulates glioma cell invasion and is important for bevacizumab-induced glioma invasion (Fibroblast growth factor 13はグリオーマ細胞の浸潤を制御し、ベバシズマブ誘導グリオーマ浸潤に重要な役割を果たす)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 柳井広之 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

悪性グリオーマは、高い浸潤、増殖、血管新生能を特徴とする、予後不良な疾患である。我々は、これまで浸潤性グリオーマ細胞(J3T-1 と J3T-2)を使用し、浸潤関連遺伝子の探索を行ってきた。今回、新たに同定した fibroblast growth factor13(FGF13)について検討を行った。

マイクロアレイにより浸潤規定遺伝子の候補として FGF13 を同定した。FGF13 は、ヒト正常アストロサイトと比較し、グリオーマ細胞株、グリオーマ幹細胞、ヒトグリオーマ組織で発現上昇していた。組織内では浸潤境界において主に発現し、細胞内ではチューブリンとの共局在が確認された。RNAi を用いて FGF13 を抑制したグリオーマ細胞株およびグリオーマ幹細胞を作成した結果、in vitro、in vivo 共に FGF13 抑制群において浸潤能は低下し、担脳腫瘍マウス生存期間の延長が認められた。グリオーマ細胞をチューブリン阻害薬で処理すると安定化チューブリンの発現が低下したが、FGF13 を過剰発現した細胞では安定化チューブリンの発現低下は抑制され、FGF13 は細胞骨格であるチューブリンを制御している可能性が示唆された。FGF13 はベバシズマブによって誘導される浸潤にも関与しており、FGF13 をノックダウンすることでこれを抑制できた。

以上より、FGF13 はグリオーマ浸潤に関与する遺伝子であることを新たに同定し、また新規治療標的となる可能性を示した。

論文審査結果の要旨

本研究で申請者らは高い浸潤性を示す悪性グリオーマの浸潤関連遺伝子の探索を行い候補遺伝子の一つとして FGF13 を同定した。また、FGF13 がグリオーマの浸潤境界でチューブリンと共局在しており、その発現抑制により浸潤能が低下することをグリオーマ細胞ならびにグリオーマ浸潤モデルマウスにおいて見出した。さらに、FGF13 の過剰発現により安定化チューブリンの発現低下が抑制されることから、FGF13 がチューブリンを制御していること、ベバシズマブにより誘導される浸潤性上昇に関与することを明らかにした。

委員からは、FGF13 抑制による血管新生への影響、ベバシズマブ誘導浸潤で安定化チューブリンの変化について、今後の検討を期待するとのコメントがあった。

本研究は、FGF13 がグリオーマ浸潤抑制の治療標的となりうる可能性を示す研究として、臨床的に意義深く価値のある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。