

氏名	梶平 将太
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 7092 号
学位授与の日付	2024 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	PRRX1-TOP2A interaction is a malignancy-promoting factor in human malignant peripheral nerve sheath tumours (悪性末梢神経鞘腫瘍において PRRX1 と TOP2A のタンパク質間相互作用は悪性を促進させる)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 竹居孝二 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

【目的】 Paired related homeobox 1(PRRX1)は、発生過程の四肢形成を制御する転写因子として知られるが、複数のがんで高発現し、生存予後との関与を示す報告が増加している。本研究では、MPNST における PRRX1 の役割を解明するため、臨床検体の評価及び、in vitro における機能解析を行った。

【方法】 MPNST の手術検体に対し PRRX1 の発現を免疫組織学的に評価し、ヒト MPNST 細胞株で PRRX1 のノックダウン株、過剰発現株を樹立し、増殖能、遊走能、浸潤能を検討した。共免疫沈降法、質量分析法を行い、RNA seq、構造予測法を組み合わせたバイオインフォマティクス解析でその機能を調査した。

【結果】 PRRX1 の発現と生存率に相関を認めた。PRRX1 ノックダウン株で腫瘍形成能は抑制され、過剰発現株で遊走能、浸潤能が増加した。MPNST において PRRX1 はトポイソメラーゼ 2A(TOP2A)と直接相互作用し、上皮間葉転換関連遺伝子群の発現を協調的に増加させていた。TOP2A 阻害剤のエトポシドは、その相互作用を阻害した。

【考察】 MPNST において PRRX1 は TOP2A と相互作用し悪性を促進させる。エトポシドはその相互作用の阻害により、抗がん作用の 1 つを示している可能性がある。

【結語】 MPNST における悪性のメカニズムの 1 つを解明したことで、新規治療法の開発が期待される。

論文審査結果の要旨

転写因子である Paired related homeobox 1(PRRX1)は、発生過程の四肢形成に関与する転写因子であるが、がんにおいても、その発現と予後の関係が注目されている。本研究では、悪性末梢神経鞘腫 (MPNST) における PRRX1 の役割を検討した。MPNST において PRRX1 は予後不良症例で高発現が認められた。また、トポイソメラーゼ 2A (TOP2A)と直接相互作用し、上皮間葉転換関連遺伝子群の発現を亢進させた。さらに、TOP2A 阻害剤のエトポシドは、PRRX1 と TOP2A の相互作用を阻害し抗腫瘍効果を示した。委員からは、PRRX1 に着目した理由、MPNST における PRRX1 の高発現の機序、MPNST に対するエトポシド治療の今後の展開について質問があり、申請者の研究者としての論理的な思考に基づいた方針や仮説が適切に議論された。

本研究は、MPNSTの悪性化におけるPRRX1の関与を解明するとともに、MPNSTに対する新規治療戦略に関して重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。