

氏 名	畠田 篤仁
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 6439 号
学位授与の日付	2021年9月24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	Differentiated glioblastoma cells accelerate tumor progression by shaping the tumor microenvironment via CCN1-mediated macrophage infiltration (分化型膠芽腫細胞は、CCN1によるマクロファージの浸潤を介して腫瘍微小環境を構築することにより腫瘍の進行を促進する)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 鵜殿平一郎 准教授 山下 徹

学位論文内容の要旨

膠芽腫（GBM: Glioblastoma）は最も悪性度の高い原発性脳腫瘍であり、GBM 幹細胞（GSC:GBM Stem-like Cell）や分化型 GBM 細胞（DGC:Differentiated GBM cell）などの多様な腫瘍細胞から構成される。GSC は腫瘍形成を促進するために必須の細胞であるが、DGC の詳細な役割は不明である。本研究では、腫瘍微小環境における DGC の役割について研究を行なった。GSC と DGC の網羅的遺伝子発現データから DGC に特徴的な遺伝子群を抽出した。この遺伝子群は間葉系サブタイプやマクロファージに関連しており、in vitro 解析で DGC はマクロファージの遊走を促進した。DGC と GSC を共移植することで、GSC 単独移植と比較してマウス脳腫瘍モデルの生存率が低下し、腫瘍組織内のマクロファージ浸潤が増加した。DGC では、YAP/TAZ/TEAD 活性が増加しており、マクロファージの腫瘍内浸潤に関する分泌タンパク質として CCN1 を同定した。DGC は YAP/TAZ-TEAD-CCN1 経路を介してマクロファージ浸潤を促進し、GBM の進行に寄与していた。

論文審査結果の要旨

本研究は分化型膠芽腫細胞（DGC）の役割について検討したものである。膠芽腫幹細胞と DGC の網羅的遺伝子発現データから DGC に特徴的な遺伝子群を抽出した。この遺伝子群は間葉系サブタイプやマクロファージに関連するものであり、膠芽腫幹細胞単独移植と比較してマウス脳腫瘍モデルの生存率が低下し、腫瘍組織内のマクロファージ浸潤細胞数が増加した。DGC では YAP/TAZ/TEAD 活性が増加しており、マクロファージの腫瘍内浸潤に関する分泌蛋白として CCN1 を同定した。DGC は YAP/TAZ/TEAD-CCN1 経路を介してマクロファージ浸潤を促進し、膠芽腫の進行に寄与すると考えられた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、膠芽腫に関する重要な知見を得たものと評価される。

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。