

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	阪本 大輔
論文担当者	主 査 山門 亨一郎
	副 査 八木 秀司
	副 査 藤盛 好啓
学位論文名	Basic Gene Expression Characteristics of Glioma Stem Cells and
	Human Glioblastoma
	(グリオーマ幹細胞とヒト膠芽腫における遺伝子発現の特徴)
論文審査の結果の要旨 膠芽腫(GBM)は中枢神経系腫瘍のうち最も予後不良である。可及的外科的切除に続く化学放射線治療を行なっても早期再発が生じるのは、グリオーマ幹細胞(GSC)が原因の一つとして考えられている。本研究の目的は GSC の遺伝子発現の特徴を解明することである。そのため、GSC 株の遺伝子発現情報を、従来の GBM 細胞株の代表である U251 と比較するとともに、ヒト GBM 組織とも比較検討した。GSC 株、GBM 細胞株(U251)を培養し、RNA を抽出した。倫理審査委員会の承認(第 363 号)を得て、当院で手術を施行した GBM 患者の外科切除標本から得たヒト GBM 組織から同様に RNA を抽出し、3 群に対してマイクロアレイ分析を行った。得られた遺伝子情報は Transcriptome Analysis Console (ver. 4.0)、統計解析ソフト R を用いて遺伝子発現量の比較を行うと共に、その特徴を示す因子を因子負荷量により導いた。遺伝子発現から、変動の大きな細胞内シグナル経路をパスウェイ解析により抽出した。主成分分析では、3 つの群において遺伝子発現が大きく異なっていることが示された。因子負荷量では、第 2 軸が GSC とヒト GBM の比較に重要であり、細胞増殖(MYCN、DPP4)とアポトーシス(MYCN)および免疫調節(DPP4、MIF)に関連する遺伝子発現の増加が正の寄与因子であった。これらの中で、MYCN は、MYC シグナル伝達および NOTCH シグナル伝達を含む経路に関与していた。GSC 株、GBM 株およびヒト GBM 組織の遺伝子発現には大きな違いがあることが明らかとなり、特に GSC の遺伝子発現の特徴として細胞増殖に関連する MYCN と DPP4 を抽出した。今後は、MYCN や DPP4 が GBM 治療ターゲットの一つとなり得る。上記学位論文について審査した結果、学位授与に値すると判断した。	