

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

脳神経外科学 (指導教授 吉村 紳一)

氏 名 阪本 大輔

【背景】

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。

【目的】

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。

【方法・対象】

GSC 株、GBM 細胞株(U251)を培養し、RNA を抽出した。ヒト GBM 組織は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を用いて解析を行った。ヒト GBM 組織からも同様に RNA を抽出し、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) 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、細胞間応答に関して免疫学的経路解析を行なった。

【結果】

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。

【結論】

GSC 株、U251 およびヒト GBM 組織から抽出した RNA をマイクロアレイ分析することで、GSC の遺伝子発現の特徴として *MYCN* と *DPP4* を抽出した。