

Detection of proneural/mesenchymal marker expression in glioblastoma: temporospatial dynamics and association with chromatin-modifying gene expression

村田, 秀樹

<https://hdl.handle.net/2324/1654725>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	村田 秀樹
論文名	Detection of proneural/mesenchymal marker expression in glioblastoma: temporospatial dynamics and association with chromatin-modifying gene expression
論文調査委員	主査 九州大学 教授 岩城 徹 副査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 吉良 潤一

論文審査の結果の要旨

膠芽腫glioblastomaは遺伝子発現プロファイルによっていくつかのサブタイプに分類できることが知られている。そのうち、proneural typeとmesenchymal typeは、遺伝子発現プロファイルによって相互排他的な2つのグループを形成することが知られている。本研究の目的はこの2つのサブタイプを簡便に区別するためのマーカーを同定することである。次にこれらのマーカー遺伝子発現の時間的空間的变化を探求し、それを制御する可能性のあるクロマチン修飾遺伝子の発現とこれらのマーカーとの相関を検討することである。解析した症例は133例のグリオーマ（grade II：14症例、grade III：18症例、grade IV：101症例）で、定量的RT-PCRによりproneural typeとmesenchymal typeに関連する各6つの遺伝子発現を定量した。その遺伝子発現について平均値を算出し、それぞれPN scoreとMES scoreとした。さらにPN scoreからMES scoreを差し引いて、P-M scoreを算出した。この数値を用いて、悪性転化や腫瘍再発に伴う変化、腫瘍内不均一性およびクロマチン修飾遺伝子発現との相関を解析した。その結果、MES scoreは腫瘍の悪性度と正の相関を示したが、PN scoreでは相関を認めなかった。P-M scoreを用いて、proneural type とmesenchymal typeを区別することが可能であった。P-M scoreは腫瘍再発時や悪性転化時に低下する症例があり、同一腫瘍内でも多様性を示すものがあつた。クロマチン修飾遺伝子発現との関連では、PN scoreは多数の遺伝子の発現と相関したが、MES scoreはHDAC7発現とのみ相関を示した。以上、proneural typeとmesenchymal typeの代表的マーカーを定量して区別する簡便な方法確立し、mesenchymal typeで高発現しているHDAC7が膠芽腫の新たな治療標的となる可能性を示した。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが概ね適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。