九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

The forkhead box M1(FOXM1) expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in malignant rhabdoid tumor

渋井, 勇一

https://hdl.handle.net/2324/4474985

出版情報：Kyushu University, 2020, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：渋井　勇一

論 文 名：The forkhead box M1 (FOXM1) expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in malignant rhabdoid tumor
（悪性ラブドイド腫瘍における FOXM1 の発現と FOXM1 阻害による抗腫瘍効果）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

悪性ラブドイド腫瘍(malignant rhabdoid tumor; MRT)はまれな高悪性度肉腫で、標準集学的治療を行っても非常に予後が悪く、新たな治療法解明が必要である。Forkhead box protein M 1 (FOXM1)はヒトの様々な悪性腫瘍において高発現で、腫瘍の発生に関連があるとされている。この研究で我々は FOXM1 の発現が臨床病理学的、予後的な価値があること、また悪性ラブドイド腫瘍の進行における役割を明らかにした。

免疫染色を用いて 23 例の悪性ラブトイド腫瘍の標本で FOXM1 の発現程度と臨床学的意義を調査、分析を行った。また悪性ラブドイド腫瘍細胞株に対して低分子干渉 RNA(siRNA)や FOXM1 阻害薬を用いた FOXM1 と腫瘍学的特徴の関係性についても調べた。

病理学的分析では腎原発の悪性ラブドイド腫瘍で有意に FOXM1 のタンパク発現が低かった(p=0.032)。FOXM1 siRNA や FOXM1 阻害薬であるチオストレプトンは *in vitro* で FOXM1 の mRNA やタンパクの発現を低下することができた。そして FOXM1 の低下は悪性ラブドイド腫瘍の増殖能、化学療法への薬剤耐性、遊走能、浸潤能を阻害し、細胞周期停止、アポトーシスを引き起こした。相補的 DNA マイクロアレイ分析で FOXM1 は DNA 損傷修復の主要遺伝子である FANCD2 と NBS1 を制御していることが示された。本研究で FOXM1 は悪性ラブドイド腫瘍の有望な治療標的である可能性を示した。