

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)

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	馬場 英司
	副査	九州大学	教授	江藤 正俊
	副査	九州大学	教授	大賀 正一

論文審査の結果の要旨

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 M1 (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。この研究で申請者らは FOXM1 の発現の悪性ラブドイド腫瘍における臨床病理学的、予後的な意義および腫瘍進展における役割を解析した。

免疫染色を用いた 23 例の悪性ラブドイド腫瘍の標本で 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。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。以上の結果から 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が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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。