

論文審査の要旨

報告番号	総研第 550 号	学位申請者	比嘉 那優大	
審査委員	主査	谷本 昭英	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	中川 昌之	副査	田川 義晃
	副査	谷口 昇	副査	奥野 浩行

Formin-like 1 (FMNL1) Is Associated with Glioblastoma Multiforme
Mesenchymal Subtype and Independently Predicts Poor Prognosis

(Formin-like 1 (FMNL1)は膠芽腫の mesenchymal subtype に関連し、

独立した予後不良因子である)

Glioblastoma (GBM) は、悪性脳腫瘍の中で最も頻度が高く、高い増殖能、遊走・浸潤能が特徴である。遊走・浸潤能はアクチンを介して細胞骨格を変化させることで制御されており、アクチンの制御機構としてアクチン重合・脱重合は重要である。学位申請者らはアクチン重合因子であるFMNL1に着目し、機能解析を行った。217例のGBM患者の病理検体を用いて、FMNL1の免疫染色を行いその発現と臨床病理的因子と予後との関連の検討を行った。また、The Cancer Genome Atlas (TCGA)の発現データベースを用いて予後解析やGene set enrichment analysis (GSEA)を行った。さらにin vitroでFMNL1をノックダウンし、遊走・浸潤能、Matrix metalloproteinases (MMP) 活性、重合アクチン(Fアクチン)の染色とFアクチン/Gアクチンの量的比較、形態学的変化の検討を行った。また、FMNL1を過剰発現させ、遊走・浸潤能の検討を行った。さらにFMNL1の下流分子であるDIAPH1とGOLGA2をノックダウンし同様の解析を行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1. 217例の自験例とTCGAのデータでは、共にFMNL1の高発現群は予後不良であった。
2. FMNL1高発現群では低発現群よりも高齢、KPSが低く、腫瘍摘出度が低い傾向にあった。
3. GSEAではFMNL1は浸潤や遊走、アクチン重合に関連していた。
4. FMNL1をノックダウンすると遊走・浸潤能が抑制され、アクチン重合が減少し、形態学的変化を伴っていた。この時DIAPH1とGOLGA2の発現が低下していた。FMNL1ノックダウンによりMMP9活性が低下した。
5. FMNL1を過剰発現させると浸潤能は変化を認めなかったが、遊走能の亢進を認めた。この時、DIAPH1の発現は亢進したが、GOLGA2の発現は変化を認めなかった。
6. DIAPH1およびGOLGA2に対するsiRNAを用いた検討の結果、DIAPH1のノックダウンでは遊走能のみが抑制されアクチン重合が減少するが、GOLGA2のノックダウンでは、主に浸潤能が抑制されアクチン重合は変化しなかった。
7. GSEAでは、FMNL1高発現群はmesenchymal subtypeに関連していた。FMNL1過剰発現細胞株では、mesenchymal subtypeのマーカーのmRNAの上昇を認めた。

本研究は、膠芽腫におけるFMNL1の発現と臨床学的因子の関連を検討したものであり、その結果FMNL1はGBMでの予後不良因子であった。In vitroではFMNL1の発現上昇はDIAPH1を介して遊走能を、GOLGA2を介して浸潤能を亢進させていた。またFMNL1はmesenchymal subtype GBMの良い分子マーカーであり、治療標的となる可能性を見出した点で興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。