

論文審査の要旨

報告番号	総研第 554 号	学位申請者	Muhammad Kamil
審査委員	主査	中川 昌之	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	小林 裕明	副査 谷本 昭英
	副査	田川 義晃	副査 上野 真一

High filamin-C expression predicts enhanced invasiveness and poor outcome in glioblastoma multiforme
(膠芽腫における filamin C の高発現は、腫瘍細胞の高浸潤能と臨床的転帰不良を示唆する)

膠芽腫は、集学的治療を行っても生存期間中央値は 10-11 ヶ月と神経膠腫の中でも最も予後不良である。真核細胞の細胞骨格は、filamin を含むタンパク質線維の複雑かつ動的なネットワークから構成され、これにより細胞形態と正常細胞の活動が規定されている。いくつかの研究では、filamin が多くの癌で過剰発現していることを報告しているが、これらの悪性腫瘍における正確な役割は解明されていない。

TCGA (癌ゲノムアトラス) の膠芽腫データを用いた *in silico* 解析において、filamin C の高発現が臨床的転帰不良と相関していたが、filamin A, filamin B ではこの相関は認められなかった。これらの結果は自験例での臨床データを用いた解析結果でも同様であり、単変量解析や多変量解析でも filamin C の高発現が、有意差をもって臨床的転帰不良因子であった。

次に *in vitro* の解析を行った。まず filamin C の発現がほとんど認められない LN299 と U251MG 細胞と、高発現している U87MG と KNS81 細胞を用いて、それぞれ filamin C の過剰発現細胞(LN229, U251)とノックダウン細胞(U87MG, KNS81)を樹立した。これらの培養細胞を用いて Transwell アッセイにより遊走能(migration)と浸潤能(invasion)を解析した。その結果、filamin C の過剰発現は遊走能には影響を与えないが、浸潤能は著明に増強させることが明らかになった。逆に、filamin C のノックダウン細胞では、遊走能には変化なく、浸潤能が抑制された。次に filamin C が細胞外基質(ECM)のリモデリングを誘導することにより、膠芽腫細胞の浸潤能を増強するかどうかを調べるために、qRT-PCR により MMP2 の mRNA の発現レベルを解析し、gelatin zymography で MMP2 の活性化を解析した。その結果、filamin C を過剰発現させた U251MG 細胞は、MMP2 の遺伝子発現の上昇が認められたが、ノックダウンした U87MG 細胞では遺伝子発現は低下した。その後 MMP2 阻害剤である GM6001AN を使用して、細胞の浸潤能が MMP2 の抑制によって低下することを明らかにした。これらの研究結果は、filamin C が MMP2 活性化を誘導することで膠芽腫細胞の浸潤能を増強していることを示唆するものである。

以上のように、膠芽腫において filamin C が腫瘍細胞の浸潤能力に関与していることが明らかになった。本研究成果は、膠芽腫の新たな治療標的の同定と新規治療法の開発に結びつく研究成果であり、膠芽腫の治療成績向上に寄与すると思われる。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。