

## 学位論文審査の結果の要旨

平成29 年1月30日

審査委員	主 査	三木 宗 純			印
	副 主 査	上野 正 樹			印
	副 主 査	山 本 融			印
願 出 者	専攻	機能構築医学	部門	神経機能再生学	
	学籍番号	0 9 D 7 0 1	氏名	河内 雅章	
論 文 題 目	(Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格      (該当するものを○で囲むこと。)				
<p>〔 要 旨 〕</p> <p>【目的】近年、膵がんや乳がんにおいて、(pro) renin receptor ((P)RR) 発現の上昇による Wnt receptor complexを介したprogenitor cellからのがん化が報告されている。神経膠腫において、Wnt/<math>\beta</math>-catenin signaling pathway を介した (P)RRの発現とその役割について検討した。【方法】2007年3月から2014年10月まで香川大学医学部附属病院にて神経膠腫に対する摘出術を施行した31症例において、組織切片から (P)RRおよびisocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) R132Hの免疫染色を行い、WHO gradingと(P)RRの発現を比較検討した。続いて、正常星細胞培養細胞株および神経膠腫培養細胞株 (U251, U87, T98G) における (P)RRの発現量を Western blotting法にて測定し、培養細胞株間で比較検討した。さらに、(P)RRをknock downした神経膠腫細胞株で細胞増殖能、アポトーシス、Wnt/<math>\beta</math>-catenin signalingの発現量を測定し、knock down有無における比較検討を行った。【結果】(P)RRの発現は、神経膠腫細胞の細胞質に認められた。神経膠細胞の(P)RR発現量は、正常星細胞より高かった。WHO gradingが進むにつれ、IDH1R132Hの状態と無関係に(P)RR発現量は増加した。(P)RRの発現量はKi-67 labeling indexと正の相関を認め、神経膠腫患者の生存期間と負の相関関係を認めた。神経膠腫細胞株において(P)RRを knockdownすると、細胞増殖能が低下、アポトーシスが増加し、Wnt2、activated <math>\beta</math>-catenin、cyclin D1といった Wnt/<math>\beta</math>-catenin signalingの発現量も低下する傾</p>					

向にあった。【結語】 (P) RRはWnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway介し、神経膠腫のがん化および細胞増殖に重要な役割を果たしていることが示唆された。(P) RRは神経膠腫患者の予後因子、治療ターゲットとなりうる可能性がある。

平成 29 年 1 月 17 日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. PRR と Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway 活性化の詳細な経路
2. その他の Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway 経路に対する PRR の影響
3. GBM 増殖と血中レニン活性との関連
4. PRR が腫瘍化の早期に関わる根拠
5. PRR が腫瘍マーカーとして利用できる可能性
6. PRR を血液や体液から測定する方法
7. PRR による脳腫瘍以外の臓器での腫瘍化、および脳腫瘍との共通性
8. 抗 PRR 抗体による治療の骨に対する影響

本論文は(Pro)renin receptor (PRR)と神経膠腫の gliomagenesis に関する研究であり、神経膠腫における PRR の発現量を測定し、分析することで PRR が gliomagenesis において重要な分子であることを解明した。悪性度や生存率との有意な相関が認められ、今後腫瘍マーカーや予後因子、治療標的分子として活用される可能性がある点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Journal of Neurosurgery		
(公表予定) 掲 載 年 月	掲載受理日 平成28年9月9日	(公表予定) 出版社(等)名	American Association of Neurological Surgeons

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。