

|         |                                       |                |
|---------|---------------------------------------|----------------|
| 氏名(本籍)  | おおよすか<br>大須賀                          | さとる<br>覚(神奈川県) |
| 学位の種類   | 博士(医学)                                |                |
| 学位記番号   | 博甲第6611号                              |                |
| 学位授与年月日 | 平成25年3月25日                            |                |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当                          |                |
| 審査研究科   | 人間総合科学研究科                             |                |
| 学位論文題目  | IGF1シグナル伝達経路はグリオーマ幹細胞の放射線抵抗性獲得に関与している |                |
| 主査      | 筑波大学教授                                | 博士(医学) 櫻井英幸    |
| 副査      | 筑波大学教授                                | 医学博士 島居徹       |
| 副査      | 筑波大学准教授                               | 医学博士 内田和彦      |
| 副査      | 筑波大学助教                                | 博士(理学) 山下年晴    |

### 論文の内容の要旨

#### (目的)

神経膠芽腫の再発原因として、放射線抵抗性を持つグリオーマ幹細胞(GSCs)が関与していると考えられている。しかし、GSCsが反復放射線照射中に、どのように放射線抵抗性を獲得するのかが不明であり、本論文では、遺伝子改変技術を用いてGSCsを人工的に作成し、放射線照射中に起こる変化の解析を行うことを目的とした。

#### (対象と方法)

H-Rasを過剰発現した*Ink4a/Arf*<sup>-/-</sup>神経幹細胞を同系マウスの前脳に移植することにより神経膠芽腫様腫瘍を発生させ、その腫瘍組織内から幹細胞特性を持つGSCsを取得した。この細胞集団にX線照射を合計60Gy(5Gy×12)行い、残存する放射線抵抗性GSCsを獲得し、この二つの細胞群の特徴を比較解析した。

#### (結果)

GSCsは反復放射線照射を受けると、Insulin-like growth factor-1(IGF-1)分泌亢進とIGF1受容体発現増加を起こし、放射線抵抗性を獲得することを解明した。これは、IGF1シグナルに伴う放射線照射後急性期の生存シグナル亢進と、慢性期におけるFoxO3a活性化を介した幹細胞特性亢進によって起こっていた。また、この抵抗性機序はIGF1シグナル伝達系阻害剤によって抑制できることも判明した。

#### (考察)

GSCsは反復放射線照射によりIGF1シグナル伝達系を利用したダイナミックな性質変化を介して放射線抵抗性を得ていた。この抵抗性機序をターゲットとした治療戦略が今後の神経膠芽腫に対する有望な新規治療となると考えられた。

### 審査の結果の要旨

予後のきわめて不良は神経膠芽腫における放射線抵抗性の機序として、腫瘍幹細胞の考え方を導入し、その抵抗性発現機構について解析した研究である。今後、そのメカニズムの解明から放射線治療効果の増強につ

ながる可能性のある研究であり、本論文の意義は高い。

平成 25 年 1 月 8 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。