

論文内容要旨

論文題目

MEK-ERK signaling dictates DNA-repair gene MGMT expression and temozolomide resistance of stem-like glioblastoma cells via the MDM2-p53 axis

(グリオブラストーマの MGMT 発現における MAPK 経路の役割)

所属部門： 臨床的機能再生部門

所属講座： 脳神経外科学講座

氏名： 松田 憲一郎

【内容要旨】 (1,200 字以内)

グリオブラストーマは成人の原発性悪性脳腫瘍の中で最も頻度が高く、最も悪性度の高い腫瘍である。標準的治療として手術による可及的摘出と放射線化学療法が行われているが、化学療法剤であるテモゾロミドへの耐性が問題となっている。

一方近年、様々な悪性腫瘍において、放射線や抗癌剤に対する抵抗性を有する腫瘍幹細胞 (cancer stem cell) の存在が示唆され、再発との関連が指摘されている。グリオブラストーマにおいても腫瘍幹細胞 (グリオーマ幹細胞) の存在が強く示唆されるようになってきており、テモゾロミド耐性の一因である MGMT を高発現していることが報告されている。従って、グリオーマ幹細胞における MGMT の発現もしくは機能を抑制しテモゾロミド抵抗性を軽減させることは、治療後の再発を抑制しグリオブラストーマの治療成績を向上させる上で重要な治療戦略となると考えられる。そこで私はグリオーマ幹細胞における MGMT 発現制御の分子機構を明らかにし、グリオーマ幹細胞のテモゾロミド耐性を克服することを目的として本研究を行った。

本研究では、グリオーマ幹細胞として、グリオブラストーマ患者の腫瘍検体から直接採取し血清を含まない幹細胞培養条件で培養したグリオブラストーマの初代培養細胞を用いた。そしてこのようなグリオーマ幹細胞を用いた解析の結果、以下のごとく MEK-ERK-MDM2-p53 経路がグリオーマ幹細胞の MGMT 発現ひいてはテモゾロミド感受性の制御に重要な役割を担っていることを明らかにした。すなわち、グリオーマ幹細胞において MEK を阻害すると MDM2 の発現が抑制され、MEK ないし MDM2 の抑制はいずれも p53 の活性化を引き起こすとともに p53 依存的な MGMT 発現抑制をもたらした。さらに、MEK 阻害はテモゾロミド抵抗性のグリオーマ幹細胞をテモゾロミド感受性にし、MEK 阻害とテモゾロミドの併用はグリオーマ幹細胞による腫瘍形成を協調的に抑制した。

以上の結果は、MEK-ERK-MDM2-p53 経路をターゲットとする治療とテモゾロミドの併用療法が、グリオブラストーマに対する新たな治療戦略となる可能性を示唆している。

平成 24 年 / 月 / 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：松田憲一郎

論文題目：MEK-ERK signaling dictates DNA-repair gene MGMT expression and temozolomide resistance of stem-like glioblastoma cells via the MDM2-p53 axis (グリオブラストーマの MGMT 発現における MAPK 経路の役割)

審査委員：主審査委員 佐藤 慎 哉



副審査委員 北中 千史



副審査委員 高橋 一広



審査終了日：平成 24 年 / 月 / 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

本論文は、成人の神経膠腫の中で最も頻度が高く、かつ最も悪性であるグリオブラストーマのテモゾロミドによる化学療法の耐性に関する研究である。

テモゾロミドは、これまで有効とされる抗腫瘍薬のなかったグリオブラストーマに対して有効性が認められ、世界的に急速に普及した新規薬剤であるが、当初の期待に反して耐性を呈する腫瘍の存在が問題になっている。その耐性機序の一つに MGMT の高発現が関与している。松田憲一郎君は、グリオブラストーマの腫瘍幹細胞（グリオーマ幹細胞）を用い、グリオーマ幹細胞における MGMT 発現制御の分子機構を明らかにし、グリオーマ幹細胞のテモゾロミド耐性を克服する研究を行った。その結果、MEK-ERK-MDM2-p53 経路がグリオーマ幹細胞の MGMT 発現ひいてはテモゾロミド感受性の制御に重要な役割を担っていること、更には MEK 阻害がテモゾロミド抵抗性のグリオーマ幹細胞をテモゾロミド感受性にし、MEK 阻害とテモゾロミドの併用療法がグリオブラストーマに対する新たな治療戦略になることを世界で初めて明らかにした。

本研究は、最先端の内容で、かつ研究手法、作業仮説とも緻密であり、山形大学から世界に発信できるすぐれた研究である。また松田憲一郎君は、関連する腫瘍生物学、生化学の知識も十分に有していることが審査の過程で確認されたことから、本学位論文審査においては、審査委員全員一致で合格と判定した。

(1, 200字以内)