

氏名	井上 智
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4456 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Novel animal glioma models that separately exhibit two different invasive and angiogenic phenotypes of human glioblastomas (ヒト悪性グリオーマの浸潤と血管新生を模倣する新規グリオーマ動物モデルの検討)
--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 吉野 正 教授 松井 秀樹 准教授 松浦 徹
--------	---------------------------

学位論文内容の要旨

悪性グリオーマは、周囲正常脳組織への高い浸潤性のため、様々な治療法に抵抗性であり予後不良である。今回我々は、J3T イヌグリオーマ細胞株から得られた 2 つのサブクローンである細胞株 (J3T-1, J3T-2) を使用し、無胸腺マウス、ラットで悪性グリオーマモデルを作成し、ヒト悪性グリオーマの浸潤形態を再現した新規のグリオーマ動物モデルを確立した。これらの動物モデルの浸潤形態は、J3T-1 では拡張した新生血管の周囲に腫瘍細胞の集塊を形成しながら進展し、J3T-2 では血管の拡張は認めず単細胞で正常脳へ浸潤を認めており、ヒト悪性グリオーマでも認める特徴的な浸潤形態に類似していた。それぞれの細胞株の分子生物学的な解析では、J3T-1 で VEGF、MMP-9、HIF-1、PDGF が、J3T-2 ではインテグリン $\alpha V \beta 3$ 、MMP-2、SPARC が高発現していた。これらの浸潤性動物モデルは、悪性グリオーマの浸潤のメカニズムの解明や新規治療法の開発に有用であると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は悪性グリオーマの性状について細胞株を用いて検討したものである。J3T グリオーマ細胞株から 2 つのサブクローン (J3T-1, J3T-2) を使用し、無胸腺マウス、ラットの脳内に投与し悪性グリオーマモデルを作成した。J3T-1 では拡張した新生血管の周囲に腫瘍細胞の集塊を形成しながら進展したのに対して、J3T-2 では血管拡張はなく、単細胞で正常脳に浸潤し、ヒト悪性グリオーマと近似した浸潤形式を示した。それぞれの細胞株の分子生物学的な解析では、J3T-1 細胞では VEGF、MMP-9、HIF-1、PDGF が、J3T-2 ではインテグリン $\alpha V \beta 3$ 、MMP-2、SPARC が高発現していた。これらの動物モデルは悪性グリオーマの浸潤メカニズムなどの解明に有用であると考えられた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、悪性グリオーマに関する重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。