

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 松本 悠司  |
| 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 6247 号  |
| 学位授与の日付 | 2020年9月25日   |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当)   |
| 学位論文題目  | Annexin A2–STAT3–Oncostatin M receptor axis drives phenotypic and mesenchymal changes in glioblastoma<br>(Annexin A2–STAT3–Oncostatin M receptor axis は膠芽腫における表現型変化および間葉系型への移行を推進する) |
| 論文審査委員  | 教授 吉野 正    教授 渡部昌実    教授 寶田剛志  |

#### 学位論文内容の要旨

膠芽腫は自然経過あるいは治療によって組織学的・分子生物学的表現型を変化させ、その表現型のシフトは治療抵抗性の原因の一つとして重要である。我々は annexin A2 (ANXA2) が血管新生および血管周囲浸潤を誘導する遺伝子であることを示した。今回、ANXA2 が規定する表現型シフトの分子生物学的解析を行った。マイクロアレイおよびクラスター分析を用いて ANXA2 と相関して発現変動する oncostatin M receptor (OSMR) を抽出した。ANXA2 と OSMR の発現は正の相関を示した。ANXA2 を過剰発現させると STAT3 のリン酸化亢進および OSMR の発現上昇、mesenchymal マーカー遺伝子の発現上昇を認め、浸潤能と血管新生能、増殖能が亢進した。この細胞に OSMR のノックダウンを行うと浸潤能、血管新生能および増殖能は低下し、mesenchymal マーカー遺伝子の発現が減少した。また、STAT3 をノックダウンすると OSMR の発現は低下した。In vivo では ANXA2 を過剰発現させると CD31 陽性血管密度、Mib-1 index、対側大脳半球への腫瘍細胞浸潤数が増加しコントロール群に比べ生存期間が有意に短縮した。OSMR のノックダウンを加えると ANXA2 により誘導された CD31 陽性血管密度、Mib-1 index、対側大脳半球への腫瘍細胞浸潤数は低下し生存期間は有意に延長した。以上より、ANXA2–STAT3–OSMR axis は膠芽腫の浸潤能および増殖能、血管新生能の亢進や mesenchymal transition に寄与すると考えられ、新たな治療標的となる可能性がある。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、神経膠芽腫について行ったものである。神経膠芽腫について annexin A2 (ANXA2) が規定する表現型シフトの分子生物学的解析を行った。マイクロアレイ、及びクラスター解析を用いて ANXA2 と相関する oncostatin M receptor (OSMR) を抽出し、両者が正の相関を示した。ANXA2 を過剰発現させると STAT3 のリン酸化亢進、OSMR の発現上昇、間葉系マーカー遺伝子の発現上昇、浸潤能、血管新生能、増殖能が亢進した。OSMR のノックダウンを行うとそれらが低下した。STAT3 をノックダウンすると OSMR の発現が低下した。In vivo では ANXA2 の過剰発現により血管密度、MIB-1 index と対側半球への新 UN 細胞数が増加し生存期間が短縮した。OSMR のノックダウンによりこれらは抑制された。

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、神経膠腫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。