

Aquaporin 1 elicits cell motility and coordinates vascular bed formation by downregulating thrombospondin type-1 domain-containing 7A in glioblastoma

著者	大石 正博
著者別表示	OISHI Masahiro
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第5145号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2020-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/00064732

doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.3032>. Epub 2020 Apr 6.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 376 号 氏名 大石 正博

学位請求論文

題名 Aquaporin 1 elicits cell motility and coordinates vascular bed formation by downregulating thrombospondin type-1 domain-containing 7A in glioblastoma
掲載雑誌名 Cancer Medicine 2020, 印刷中. doi: 10.1002/cam4.3032
2020 年 4 月電子掲載

膠芽腫(GBM)は高い増殖、浸潤と血管新生を示す予後不良の悪性脳腫瘍である。その悪性度獲得のメカニズムは多くの報告があるが、詳細は明らかではない。選択的水チャネルの aquaporin 1 (AQP1) は GBM 細胞膜に存在し、その発現レベルと腫瘍悪性度が相関する。GBM の腫瘍血管は密度が増加し、内皮細胞の増殖と血管壁肥厚により腎糸球体様構造をとる。本研究は、AQP1 が GBM の悪性度と血管新生に及ぼす影響と、その分子メカニズムを検討した。GBM 摘出腫瘍における AQP1 の局在と発現を免疫組織学的に評価した。ヒト GBM 細胞株(U87、U251)における AQP1 発現を確認後、AQP1 安定過剰発現細胞株を樹立し、増殖、遊走と浸潤能を解析した。GBM 細胞とヒト血管内皮細胞(ECV304)を直接あるいは間接的に共培養し、血管新生能を評価した。GeneChip による AQP1 依存的遺伝子の発現変化を解析した。33 例の GBM 患者腫瘍では、AQP1 は腫瘍辺縁と血管周囲に強発現し、壊死部では弱い発現であった。U87 と U251 細胞では AQP1 の発現をほとんど認めなかったため、それぞれ発現レベルの異なる 3 種類の AQP1 安定発現細胞を樹立した。これらの細胞の遊走能と浸潤能は AQP1 発現量に依存して有意に亢進したが、増殖には影響がなかった。AQP1 過剰発現細胞で、浸潤に関与する cathepsin B、focal adhesion kinase (FAK) 発現の上昇と、matrix metalloproteinase (MMP) 9 活性の亢進を認めた。ECV304 と AQP1 発現 GBM 細胞を共培養すると、ECV304 細胞で形成される管腔が肥厚した。一方、両細胞が接触せず、半透膜を介して培地を共有する共培養系では、ECV304 細胞の管腔壁は肥厚しなかった。AQP1 過剰発現細胞では、血管内皮細胞誘導抑制因子の thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) の発現が選択的に低下し、GBM 摘出腫瘍の免疫染色で AQP1 と THSD7A の発現は負の相関を示した。これらの結果から、GBM 細胞では、AQP1 発現亢進による cathepsin B や FAK の発現誘導と MMP9 活性化を介して遊走・浸潤能が亢進すると考えられた。今回の研究で初めて、GBM の AQP1 が THSD7A の発現を抑制し、血管内皮細胞との直接接触によって、内皮細胞の形態を変化させ、GBM 特有の腎糸球体様構造血管の形成に関与する可能性が示唆された。

以上の内容要旨より、本研究は膠芽腫の生物学的特性の解明のみならず、AQP1 を標的とする新たな治療戦略の方向性と基盤を提供する重要な成果を示したものであり、学位に値すると評価された。