

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 Roshan Mahabir

	主査	教 授	白土	博樹
審査担当者	副査	准教授	飛驒	一利
	副査	教 授	田中	伸哉
	副査	教 授	山下	啓子

学位論文題名

The sustained elevation of Snail promotes glial-mesenchymal transition (GMT) after irradiation in malignant glioma

(Snail の持続的な上昇は悪性腫瘍の放射線照射後のグリア間葉移行を促進する)

悪性神経膠腫は脳原発の悪性腫瘍のうち最も頻度が多く最も悪性度の高い腫瘍である。放射線治療は生命予後を改善するが、放射線治療後に残存した腫瘍細胞はその生物学的悪性度を増し治療抵抗性を示すことが報告されている。申請者らは初発及び再発悪性神経膠腫組織検体を用いて免疫染色を行い臨床病理学的解析を行うと共に細胞株へ放射線照射を行い上皮間葉移行関連転写因子の発現解析を行った。放射線照射後 48 時間、21 日後に発現上昇を認めた上皮間葉移行関連転写因子遺伝子 **Snail** をノックダウンした細胞株では放射線照射後の間葉系マーカーの発現、運動能、浸潤能、**stemness** 遺伝子の発現が抑制された。また **ERK** 及び **GSK-3 β** のリン酸化も抑制された。過去の報告を合わせ、残存・再発腫瘍においては、放射線照射により誘導される活性酸素により **ERK** 及び **GSK-3 β** のリン酸化がおき **Snail** 発現が誘導され、グリア間葉移行(Glial-Mesenchymal Transition: GMT)、**stemness** 遺伝子が発現することによって悪性度を増すというメカニズムを推測した。以上より、悪性神経膠腫への放射線照射の際に **Snail** の発現を抑制することが再発腫瘍の悪性化を制御できる可能性があることを示唆した。

発表後、副査の白土教授から神経膠芽腫における **Vimentin** の発現について、腫瘍周囲の正常細胞における変化について、患者検体における **Snail** の発現などについて質問があった。副査の飛驒准教授から放射線照射線量を 10Gy に設定した理由、T98G, KMG4 細胞株の遺伝子プロファイルに関して質問があった。また副査の山下教授から **Snail** ノックダウンが再発腫瘍の増加に与える影響に関して質問があった。また、副査の田中教授から照射初期における **stemness** 遺伝子の発現などに関して質問があった

申請者はこれらの質問に対して自らの研究結果や先行研究の研究成果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。