

# Strong therapeutic potential of -secretase inhibitor MRK003 for CD44-high and CD133-low glioblastoma initiating cells

著者	田中 慎吾
著者別表示	Tanaka Shingo
journal or publication title	博士論文要旨Abstractおよび要約Outline
学位授与番号	13301甲第4168号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-03-23
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/43534">http://hdl.handle.net/2297/43534</a>

doi: 10.1007/s11060-014-1630-z



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2480号 氏名 田中 慎吾

論文審査担当者 主査 佐藤 博

副査 山田 正仁 印

横田 崇



学位請求論文

題 名 Strong therapeutic potential of  $\gamma$ -secretase inhibitor MRK003 for CD44-high and CD133-low glioblastoma initiating cells

掲載雑誌名 Journal of Neuro-Oncology 2015年掲載予定

膠芽腫 (glioblastoma = GBM) は脳腫瘍の中で最も悪性かつ制御困難な腫瘍である。腫瘍摘出術に加え放射線化学療法を施行しても生存期間は2年未満の症例が多い。がん幹細胞仮説が提唱されて以降、GBM 幹細胞を標的とする治療が重要視されている。Notch シグナルは正常細胞および癌細胞において幹細胞維持制御などに関与する重要なシグナルである。さらに Notch シグナルは、GBM で最も重要な Akt シグナルも含め様々なシグナルと関係している。したがって Notch シグナルの制御が新たな癌治療として期待されている。GBM においても Notch シグナルが細胞増殖やアポトーシス制御、幹細胞形質維持を担っていることが報告されている。Notch シグナルを阻害する新規  $\gamma$ -セクレターゼ阻害剤 MRK003 (以後 MRK) は、膵臓がん、乳がん、Tリンパ性白血病に対する有効性が報告されている。しかしながら、GBM 幹細胞に対する MRK の有効性は評価されていない。そこで、9種類の患者由来の GBM 幹細胞 (30R, 1123M, MD13, Me83, 528P, 157NS, 146NS, TGS01, TGS04) を使用し、MRK に対する感受性、アポトーシス誘導効果、幹細胞形質の変化などについて評価を行った。さらにがん幹細胞マーカーである CD44 と CD133 の発現量をフローサイトメトリーで測定し、MRK 感受性との相関解析を行った。その結果、MRK は濃度依存性に全ての GBM 幹細胞株の生存率を減少させ、MRK への感受性は高感受性群 ( $IC_{50} < 2\mu M$ ,  $n = 5$ ) と低感受性群 ( $IC_{50} > 3\mu M$ ,  $n = 4$ ) に明確に分けられた。MRK は全ての GBM 幹細胞株に対しアポトーシスを誘導し、Sphere forming assay では、全ての GBM 幹細胞株の sphere 個数および大きさが抑制された。GBM 幹細胞株に対する MRK の  $IC_{50}$  は CD44 の発現と負の相関関係 ( $r = -0.865$ ,  $P = 0.005$ ) を示し、CD133 の発現とは正の相関関係 ( $r = 0.712$ ,  $P = 0.037$ ) を示した。GBM 患者由来の GBM 幹細胞に対する MRK の効果は高感受性群と低感受性群が分けられ、その効果は Akt シグナルの阻害程度に相関したが、Akt シグナルに完全に依存しているとは言えなかった。以上の結果より、MRK は CD44 の発現量が高く、CD133 の発現量が低い GBM 幹細胞に有効であり CD44 および CD133 は感受性の指標になりうると示唆された。本論文は MRK の膠芽腫に対する有効性を示した脳腫瘍学に貢献する貴重な労作であり、学位に値すると評価された。