Loss of Tsc1 accelerates malignant gliomagenesis when combined with oncogenic signals

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 山田, 大祐, Yamada, Daisuke
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40257

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医博甲第2386号　氏名　山田　大祐
論文審査担当者　主査　鈴木　健之
副査　高橋　智聡
大島　正伸

学位請求論文
題　　名　Loss of *Tsc1* accelerates malignant gliomagenesis when combined with oncogenic signals
掲載雑誌名　The Journal of Biochemistry　平成２６年掲載予定

悪性神経膠芽腫(グリオーマ)は、患者の平均生存期間が短く大変予後不良であり、極めて悪性度の高い脳腫瘍として知られている。悪性グリオーマでは多くの遺伝子に変異が生じ、その結果として様々なシグナル伝達経路の異常が報告されている。そのなかで最も顕著に活性化している経路が mTOR 経路である。mTOR 複合体 1(mTORC1)は、RAPTOR、mTOR、LST8、PRAS40 等からなる Ser/Thr キナーゼ複合体であり、多くの基質をリン酸化することによってタンパク質の翻訳、オートファジー、解糖系、酸化的リン酸化および脂質合成等の制御に関わる。これまでの研究で mTORC1 活性化レベルが高いほど患者は予後不良であるということも報告され、mTORC1 の活性とグリオーマの悪性度との関連性が示唆されてきたが、その役割は不明であった。

本研究では、mTORC1 の負の制御因子である *Tsc1* 遺伝子をマウス神経幹・前駆細胞で欠損させ、幹細胞自己複製やグリオーマ発生における mTORC1 の機能を解析している。その結果、*Tsc1* を欠損させることにより、$p16^{Ink4a}p19^{Arf}$の活性化を介してニューロスフィア（神経幹細胞を含む細胞塊）の形成能が低下することが判明した。このことは、神経幹・前駆細胞で遺伝子異常に伴う mTORC1 の異常活性化が生じた場合、自己複製能が低下するとともに腫瘍の発生を抑制する機構が機能することを示唆している。実験的にも、*Tsc1* 欠損による mTORC1 活性化のみではグリオーマ形成には至らないことも確認された。しかし、常活性化型 EGFR である EGFRvIII を導入し腫瘍を発生させるモデルにおいて検討したところ、*Tsc1* の欠損はグリオーマの発症を促進することが観察された。上記腫瘍組織では、*Tsc1* の欠損により、細胞増殖亢進による腫瘍領域の拡大や脳内出血を伴う微小血管の形成促進といった腫瘍の悪性化形質がより顕著になることも認められた。以上の結果から、mTORC1 活性化は、単独ではグリオーマの発症には不十分ではあるが、他の発がんシグナルと組み合わさることによって、腫瘍の悪性化を促進する重要な因子として機能すると結論付けられた。

本研究結果は、グリオーマの悪性化制御機構における新知見であり、今後、再発の原因解明や新規治療法の開発にも大きく貢献するものと考えられる。以上をもって、本論文が学位に値すると評価された。