



ヒト由来悪性髄膜腫細胞 HKBMM の過剰な遊走性に関わる IGF2BP1 の役割

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-06-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 黒見, 洋介 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000268

論文内容要旨

しめい 氏名	くろみ ようすけ 黒見 洋介
学位論文題名	ヒト由来悪性髄膜腫細胞 HKBMM の過剰な遊走性に関わる IGF2BP1 の役割
<p>髄膜腫の多くは良性であるが、再発を繰り返す症例が稀に経験され、治療に難渋することがある。先の報告 (Kishida Y, et al. <i>Carcinogenesis</i>. 2012;33(2):436-441.) において、髄膜腫の再発例では高頻度に IGF2BP1 遺伝子のメチル化が見られたことから、今回我々は IGF2BP1 遺伝子に着目し、ヒトの悪性髄膜腫由来の HKBMM 細胞におけるこの遺伝子の役割について遺伝子編集を用いて解析した。IGF2BP1 発現は CRISPR-Cas9 法による遺伝子破壊による低下、及び PiggyBac トランスポゾン系に tetracycline 依存的誘導エレメントを組み込んだ誘導性発現により解析した。HKBMM 細胞の増殖過程を調べると、この細胞は細胞間接着を保持し円盤状のまま回転しつつ増殖を行う上皮細胞様集団の特徴を持つことがわかった。この細胞間接着は Ca²⁺ 依存的で、カルシウム不含有培地ではこの特徴は喪失したので、カドヘリンファミリーの機能に依存すると考えられた。IGF2BP1 遺伝子破壊により発現が低下した細胞では、強い接着を持つ形質が顕著に失われ、個々の細胞の遊走性が増大した。そこで、RNA 結合蛋白である IGF2BP1 がこの細胞でのカドヘリンファミリー RNA の安定化に関わる可能性を検討した。IGF2BP1 発現低下と関連するカドヘリンファミリーのスクリーニングを行ったところ、Cadherin11 (CDH11) の発現と関連することがわかった。抗 CDH11 抗体を用いて蛍光免疫染色を行ったところ、HKBMM 細胞はこの分子を大量に発現し、IGF2BP1 遺伝子破壊を行った HKBMM 細胞では細胞間での CDH11 の発現が低下していた。CDH11 の mRNA はこれまで IGF2BP1 のクライアント分子とは考えられていないため、その結合について調査している。</p> <p>これらの結果より、IGF2BP1 遺伝子が RNA のレベルで細胞接着を制御して、生体内での播種を抑制していることが示唆され、易再発性にはカドヘリン依存的な細胞接着を介した IGF2BP1 の RNA 安定化機構が関わる可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査コメント

申請者：脳神経外科学講座 黒見洋介氏

学位論文：ヒト由来悪性髄膜腫細胞 HKBMM の過剰な遊走性に関わる IGF2BP1 の役割

総評：

本論文は先行する研究である良性と評価される WHO grade1, 2 の髄膜腫凍結検体を用いた遺伝子発現解析において、再発率の高い群でメチル化が見られた IGF2BP1 遺伝子に着目し、CRISPER-Cas9 法を用いた遺伝子編集により IGF2BP1-Knock out (KO) 細胞を作製し、ヒト髄膜腫由来の HKBMM 細胞における IGF2BP1 遺伝子の役割を検討した。

ヒト髄膜腫由来の HKBMM 細胞において IGF2BP1 発現低下により細胞間結合の低下がみられ、この細胞間結合は Ca²⁺依存性であることからカドヘリンファミリーの関与を想定し、Cadhelin11 の発現低下を証明した。RNA 結合タンパクである IGF2BP1 が関与するとは考えられていなかった新しいクライアント分子 Cadhelin11 との関連を発見した。IGF2BP1 による HKBMM 細胞の細胞間での Cadhelin11 の発現の調節によって、細胞遊走能が亢進することを証明するなど、学位論文として新規性を有していると考えられる。

実臨床における髄膜腫の悪性度と、予後や再発率は必ずしも相関せず、むしろ再発が症例の予後に影響する矛盾点を、定義上の悪性度（核分裂の多寡）に関わらない、IGF2BP1 発現低下に関連した Cadhelin11 発現低下による細胞遊走能の亢進で説明できると解明したことは高く評価できる。

要旨、論文の構成、引用図表の質は基礎的な研究報告としてほぼ的確であるが、Major 修正 8 項目、minor 修正 11 項目について修正を指示し、可能な限り修正し再度報告したので本学学位授与に値すると思われる。

論文審査委員 主査 病理病態診断学 橋本 優子
副査 乳腺外科学講座 大竹 徹
副査 細胞科学研究部門 井上直和