OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Methylation dependent down-regulation of G0S2 leads to suppression of invasion and improved prognosis of IDH1-mutant glioma
Author(s)	福永, 貴典
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72560
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）

福永　貴典

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	景島 晴彦
	副　査	大阪大学教授	佐藤 真
	副　査	大阪大学教授	河原 行郎

論文審査の結果の要旨

神経膠腫は頻度の高い原発性中枢神経系腫瘍であり、最も悪性度が高い膠芽腫の平均生存期間は16.8ヶ月と予後不良である。神経膠腫ではイソクエン酸脱水素酵素(IDH)変異を認める群では予後が良いことが知られているが、その機序については未だ解明されていない。本研究では、IDH変異を認める群では、DNA塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現の変化が起きるエピジェネティックな変化によってGO/G1 switch 2(GOS2)遺伝子の発現が低下し、神経膠腫細胞の浸潤能が抑制されること、さらに動物実験においてもGOS2遺伝子の発現を低下した神経膠腫細胞を移植した群では生存期間が延長されることを発見した。この結果は、神経膠腫において良好な予後の因子であるIDH変異型の作用機序の一端を初めて解明したものである。本研究による成果は、学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	福永　貴典
論文題名 Title	Methylation dependent down-regulation of *G0S2* leads to suppression of invasion and improved prognosis of *IDH1*-mutant glioma (IDH1変異型グリオーマにおいてはG0S2遺伝子の高メチル化に基づく発現低下によって周囲への細胞浸潤が抑制され、予後改善に寄与する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

神経膠腫は頻度の高い原発性中枢神経系腫瘍であり、最も悪性度が高いWHO分類IV 膠芽腫の平均生存期間は16.8ヶ月と短い。膠芽腫において、低悪性度神経膠腫から進行する二次性膠芽腫は、de novo膠芽腫に比べてイソクエン酸脱水素酵素(IDH)変異を多く認め、IDH変異群では予後が良いことが知られている。しかし、IDH変異群が予後良好である機序は解明されていない。IDH変異を認める神経膠腫では、DNAプロモーター領域の高メチル化(glioma-CpG island methylator phenotype; G-CIMP)を認め、G-CIMP 群ではG0/G1 switch 2(G0S2)遺伝子の発現が低下していることが報告された。DNAの高メチル化により、エピジェネティック異常が引き起こされることが知られているが、G0S2の神経膠腫の病態への寄与はまだ明らかになっていない。そのため、本研究において、神経膠腫におけるG0S2の役割を解析し、IDH変異型が予後良好である理由の一端を解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、神経膠腫のがんゲノムのデータベースとして The Cancer Genome Atlas (TCGA)を用いてG0S2遺伝子の発現と神経膠腫のWHO悪性度分類、生命予後との相関を調べたところ、IDH1変異群ではG0S2発現量が低下し、メチル化と負の相関関係であった。また、WHO悪性度分類が高いほど、G0S2遺伝子の発現量が増加しており、G0S2低発現群の方が予後が良かった。次に、手術の余剰検体を用いてヒト神経膠腫検体からRNAを抽出し、RT-PCRにより、G0S2遺伝子と悪性度について解析すると、IDH変異群でG0S2遺伝子の発現は低く、WHO分類悪性度が上がるにつれ、G0S2遺伝子の発現量は高い傾向にあった。さらに、G0S2遺伝子の機能解析を行うべく、siRNAを用いて神経膠腫株U251のG0S2の発現量を低下させ、in vitroで浸潤能を評価すると、G0S2を発現低下させた群では浸潤能が抑制された。また、レスキュー実験を行い、siRNAを打ち消し、G0S2の発現を元のレベルまで改善すると細胞浸潤への影響が解消されるか検証する。G0S2発現量を低下させると神経膠腫細胞の浸潤が抑制された。次に、shRNAを作製し、レンチウイルスベクターを用いて、神経膠腫株U87にshRNAを安定発現させ、in vivoでマウス脳内にG0S2の発現を低下させた腫瘍細胞を移植し、生存期間を評価すると、周囲正常組織への浸潤が抑制され、生存期間が延長された。治療効果を確かめるべく、shRNAによってG0S2遺伝子の発現を低下させた神経膠腫細胞をマウスの脳に移植すると予後が延長された。さらに、TCGAを解析した際にはIDH変異群でG0S2の変異は見られず、IDH変異によって引き起こされるDNAメチル化によるエピジェネティックな変化によりG0S2の遺伝子発現がコントロールされている可能性が考えられたため、IDH変異で低下する脱メチル化酵素TET2を神経膠腫株U251に過剰発現させ、G0S2の発現量が改善するかどうかを調べたところ、IDH変異において発現低下したG0S2は、DNA脱メチル化酵素TET2遺伝子を過剰発現することで発現が上昇した。

〔総　括(Conclusion)〕

今回の研究により、神経膠腫において、IDH変異群ではG0S2遺伝子の発現が低下することで腫瘍細胞浸潤が抑制されており、IDH変異群の予後が改善される一因になっていると考えられた。神経膠腫は様々な遺伝子・エピジェネティック変化を認める腫瘍であり、単一の治療では効果が限られているため、様々な治療を組み合わせて治療していくことが重要であり、今回の研究成果は今後の治療に役立つ可能性がある。