



Title	Activated leukocyte cell adhesion molecule expression correlates with the WNT subgroup in medulloblastoma and is involved in regulating tumor cell proliferation and invasion
Author(s)	阿知波, 孝宗
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81923
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	阿知波 孝宗
論文題名 Title	Activated leukocyte cell adhesion molecule expression correlates with the WNT subgroup in medulloblastoma and is involved in regulating tumor cell proliferation and invasion (活性化白血球細胞接着分子の発現は髄芽腫の分子亜群分類WNT subgroupに関連し、腫瘍細胞の増殖性と浸潤性を制御している)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 膜貫通型蛋白質で細胞接着因子の一つであるActivated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM) は、様々ながんで予後マーカーとしての可能性や、細胞の幹細胞性や増殖性、浸潤性との関与が報告されている。我々は先行研究で成人悪性脳腫瘍である膠芽腫において、ALCAM発現が腫瘍細胞の幹細胞性、浸潤性に関与することを報告した (Kijima et al., 2012)。一方、代表的な小児悪性脳腫瘍である髄芽腫ではALCAMに関しての検討は未だなされていない。本研究では、髄芽腫におけるALCAMの発現の意義と機能的役割を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 髄芽腫のALCAM発現を明らかにするために、FFPE標本に対する免疫染色及び、公開データベース (R2) の遺伝子発現の解析を行い、病理組織型や分子亜群分類 (WNT, SHH, Group3, Group4) との相関性を検討した。髄芽腫FFPE標本45症例に対するALCAM免疫染色では、8例がALCAM陽性 (腫瘍細胞陽性率: >25%)、7例がALCAM部分陽性 (1-25%)、30例がALCAM陰性 (<1%) であった。特に分子亜群分類 WNT subgroupでは7例すべてがALCAM陽性であった。ALCAM発現は病理組織型との相関性は認めなかったが、分子亜群分類とは強い相関性を認めた。公開データベース (R2) における髄芽腫763例の遺伝子発現解析では、同様に分子亜群分類WNT subgroupが他のsubgroupと比較して有意にALCAM発現が高いことが示された。 次に、髄芽腫のALCAM機能を明らかにするために、髄芽腫細胞株を用いてALCAM発現制御を行い <i>in vitro/vivo</i> で細胞動態解析を行った。髄芽腫細胞株 (Daoy, ONS-76, D341) において、ALCAM高発現であるDaoy, ONS-76に対してはshRNA導入によるALCAM knockdown (KD) を、ALCAM低発現であったD341にはcDNA導入によるALCAM強制発現を行い、作成した株を <i>in vitro/vivo</i> の解析に用いた。 <i>In vitro</i> での細胞増殖性に関する検討では、細胞株Daoy, ONS-76でのALCAM KDにより増殖性は抑制され、D341でのALCAM強制発現により増殖性は亢進した。 <i>In vivo</i> の検討として細胞株Daoyのcontrol株とALCAM KD株をマウスの小脳に移植したモデルで、生存期間と髄膜播種頻度、髄膜播種部浸潤頻度を評価した。生存期間と髄膜播種頻度は両群に有意な差は認めなかったが、髄膜播種部浸潤頻度はALCAM KD群で高頻度に観察され、ALCAM KDにより髄膜播種部での細胞浸潤性が亢進することが示された。 〔総 括(Conclusion)〕 髄芽腫におけるALCAM発現は、分子亜群分類WNT subgroupで特に高発現であることが免疫染色および遺伝子発現解析により示された。また、髄芽腫細胞株によるALCAM機能解析で、 <i>in vitro</i> においてALCAM発現と細胞増殖性は正の相関性を示す一方、細胞株移植マウスモデルでの <i>in vivo</i> においてはALCAM KDにより髄膜播種部での細胞浸潤性が亢進し、ALCAM発現と細胞浸潤性は負の相関性を示した。本研究により、髄芽腫においてALCAM発現は分子亜群分類WNT subgroupに関連し、腫瘍細胞の増殖性と浸潤性を制御していることが明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 阿知波 孝宗			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	骨島 晴彦
	副 査	大阪大学教授	望月 秀樹
	副 査	大阪大学教授	谷内田 真一

論文審査の結果の要旨

本研究は細胞接着因子の一つであるActivated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM) が、小児悪性脳腫瘍である髄芽腫においてどのように発現し、また機能的な役割を担っているかについて明らかにした。

FFPE標本によるALCAM免疫染色及び、公開データベース (R2) を用いたALCAM遺伝子発現解析により、ALCAM発現は髄芽腫の分子亜群分類WNT subgroupで特に高発現であることを明らかにした。さらに、髄芽腫細胞株にALCAM発現制御を行ったin vitro/vivoの細胞動態解析において、in vitroでALCAM発現と増殖性は正の相関性を示すこと、in vivoではALCAM発現と播種組織への浸潤性は負の相関性を示すことを明らかにした。

これらの成果は今までに報告がなく、髄芽腫におけるALCAMの新たな知見を示すものであり、学位の授与に値すると思われる。