

論文審査の結果の要旨

氏名：渡 邊 揚 介

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト神経芽腫細胞株における *Zygot*e *Arrest 1* 遺伝子の機能解析

審査委員：（主 査） 教授 吉 野 篤 緒

（副 査） 教授 榎 島 誠 教授 増 田 英 樹

教授 根 東 義 明

神経芽腫は神経堤細胞を起源とする小児悪性固形腫瘍であり、組織学的・生物学的な特性が非常に多様であり、低・中間・高リスクの3群に分類される。高リスク群では、集学的治療が行われているにも関わらず予後不良症例も多く、低・中間リスク群でも予後不良な経過をたどるものがある。新規治療標的の発見と治療法の開発が予後改善のために重要である。

塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御機構のひとつである DNA メチル化の異常が、様々な腫瘍においてその発生・進展に関与することが報告されている。そして、著者の所属する研究グループでは、*Zygot*e *Arrest 1* (*ZAR1*) の DNA メチル化レベルが、神経芽腫の予後と相関することを報告してきたが、*ZAR1* が発生・増殖や分化に関与し、神経芽腫に重要な役割を担っている可能性が強く示唆される。一方、*MYCN* 増幅が予後に関与することが指摘されている。そこで本研究では、*MYCN* 増幅ヒト神経芽細胞株 NB1 を用いて、*ZAR1* の発現を強制的に抑制 (siRNA を用いた)、または過剰発現 (発現ベクターを導入) させ、機能解析 (細胞形態、細胞増殖能、細胞遊走能、細胞浸潤能、足場非依存性増殖能、*MYCN* の発現変化) を検討し、本症における *ZAR1* の役割を解明するとともに、新規治療標的分子としての可能性を探った。

その結果、1) 細胞増殖能については変化がみられなかった。2) 神経突起伸長は、*ZAR1* 発現抑制により促進し ($p < 0.001$)、強制発現により抑制 ($p < 0.001$) された。3) 細胞浸潤能は、*ZAR1* 発現抑制により低下 ($p = 0.008$)、強制発現により上昇 ($p = 0.04$) した。4) 細胞遊走能は、*ZAR1* 発現抑制では差を認めなかったが、強制発現により上昇 ($p = 0.04$) した。5) 足場非依存性細胞増殖能は、*ZAR1* 強制発現により低下 ($p = 0.047$) した。6) *ZAR1* 発現抑制では *MYCN* の発現低下がみられ、強制発現により *MYCN* の発現上昇を認めた。また、*MYCN* の発現抑制では *ZAR1* の発現が上昇した。

以上、本研究により、ヒト神経芽細胞株 NB1 において、*ZAR1* は細胞の未分化性維持や細胞浸潤・遊走能を高めるなど、*oncogene* としての機能をもつことが確認され、その表現型には *MYCN* の発現量を制御することで生じている可能性が示唆された。一方、足場非依存性細胞増殖能を抑制する *anti-oncogene* としての側面をもつ可能性も示唆された。今後、*ZAR1* が神経芽腫における治療標的となる可能性を示した優れた実験的基礎研究であると評価した。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成28年2月17日