

論文審査の結果の要旨

氏名：石 塚 悦 昭

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 **Semaphorin 3A** による腫瘍制御機構の検討

審査委員：（主 査） 教授 國 分 眞一郎

（副 査） 教授 吉 野 篤 緒 教授 高 山 忠 利

教授 高 橋 悟

神経芽腫は、胎児期の神経堤細胞を起源として交感神経節および副腎髄質に高い頻度で発生する小児固形腫瘍である。現在、特に高リスク群では集学的治療が行われているにもかかわらず、5年生存率が50%未満にとどまり、新たな治療法の開発が喫緊の課題となっている。そこで、本研究は神経芽腫に対する新たな治療法の開発の一助となる知見を求め、ヒト神経芽腫細胞株(SK-N-AS)を用いてNeuropilin 1(NRP1)の発現抑制による腫瘍細胞特性の変化を解析し、NRP1リガンドの**Semaphorin 3A (SEMA3A)**による腫瘍制御機構を検討することを目的に行われた。

その結果、NRP1発現抑制により、細胞浸潤能の亢進および遊走能の亢進を認め、同様の結果がSEMA3A発現抑制でも示された。一方、SEMA3A投与では、浸潤能は濃度依存性に低下し50nMで有意に抑制され、遊走能も同濃度のSEMA3Aにより有意に低下した。また、Integrin $\beta 1$ の発現がSEMA3A依存性に制御され、SEMA3AはIntegrin $\beta 1$ を介してFAK-PI3K経路のリン酸化を制御することにより、F-actinの重合を退縮させることが明らかにされた。これらのことから、SEMA3Aを用いる神経芽腫の浸潤・転移を制御する治療法が有用である可能性が示唆された。

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る。

以 上

平成 29 年 2 月 22 日