

審査の結果の要旨

氏名 住吉 敬介

本研究は、ヒトのグリオーマで認められる複数の変異遺伝子を1つのベクターに組み入れ、マウスの体細胞に導入して誘導されるグリオーマの特徴を、蛍光タンパクを指標として明らかにすることを目的とした。新生児マウスの **Subventricular zone (SVZ)** における神経幹細胞や前駆細胞をターゲットとして、トランスポゾンシステムを用いて脳に変異遺伝子を導入した。誘導された腫瘍のドミナントな細胞集団を時空間的に解析した。さらに、*PDGFA* と *DsRed* を発現するベクター、*shTrp53* と *shNf1* と *GFP* を発現するベクターに分けて共導入することで、腫瘍内不均一性を蛍光タンパクの色分けによりモデル化することを試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 複数の変異遺伝子と蛍光タンパクを1つのトランスポゾンベクターで発現するようにデザインし、発現の誘導を *in vitro* と *in vivo* で示した。
2. 新生児マウスの **SVZ** における神経幹細胞や前駆細胞に、*PDGFA* と *shTrp53*、*shNf1* の発現を誘導して、悪性度の高いグリオーマが誘導されることを示し、そのグリオーマが **Oligodendrocyte progenitor cell (OPC)** の特徴を持つことを示した。さらに、*PDGFA*、*shTrp53*、*shNf1* 発現誘導性グリオーマの近傍で増殖性の **OPC (腫瘍随伴 OPC)** を伴うことを明らかにした。
3. *PDGFA* のみの発現誘導や *shTrp53* と *shNf1* の組み合わせの発現誘導では、グリオーマが誘導されないことを示した。*PDGFA*、*shTrp53*、*shNf1* の組み合わせで腫瘍随伴 **OPC** が誘導されたのに対し、*shTrp53*、*shNf1* の組み合わせでは腫瘍随伴 **OPC** が伴わないことを示した。
4. *PDGFA* と *DsRed* の発現を誘導するベクターと *shTrp53*、*shNf1* と *GFP* の発現を誘導するベクターの2つに分けて、新生児マウスの **SVZ** における神経幹細胞や前駆細胞に導入すると、同一腫瘍内において蛍光タンパクの発現と分布に差が生じ、腫瘍内不均一性のモデルであることを見出した。
5. 同一腫瘍内において、*PDGFA* や *Vimentin* や *MMP2* の発現に差が生じることを示し、腫瘍内に不均一な発現が誘導されることを示した。

以上、本論文は新生児マウスの **SVZ** における神経幹細胞や前駆細胞に、*PDGFA* と *shTrp53*、*shNf1* の発現を誘導して、悪性度の高いグリオーマが誘導されることを示した。また、誘導されたグリオーマが **OPC** の特徴を持ち、腫瘍随伴 **OPC** を伴いながらグリオーマを形成することを明らかにした。さらに、*PDGFA* と *DsRed* を発現するベクターと、*shTrp53* と

shNf1 と GFP を発現するベクターに分けて共導入することで、腫瘍内不均一性を蛍光タンパクの色分けにより可視化した。本研究は、ヒトの腫瘍内不均一性の解明に対して重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。