

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 安本 有希

〔題名〕 脂肪酸合成酵素 (FASN) は、グリオーマ幹細胞の未分化能維持に関与する

〔要旨〕

グリオブラストーマはグリオーマの中で最も予後が悪く、その抗癌剤・放射線療法への耐性や再発にはグリオーマ幹細胞が関与していると考えられている。癌における代謝のリプログラミングをもたらすWarberg効果と、それに続く*de novo*脂肪酸合成はiPS細胞の特徴であると同時に、癌幹細胞の特徴でもある可能性が示唆されている。このように近年癌における代謝のリプログラミングは、癌の重要な特徴として非常に注目されている。脂肪酸合成酵素 (Fatty acid synthase : FASN) は*de novo*脂肪酸合成に必須の酵素であり、様々な癌において強く発現していることが報告されているが、癌幹細胞における発現の意義は明らかにされていない。そこで本研究では、患者由来グリオーマ幹細胞

(GSCs) におけるFASNの発現とその生物学的意義について解析した。グリオブラストーマ患者から樹立したGSCsは、血清添加により分化誘導を行った株と比較し、*de novo*脂質合成が亢進していた。また、GSCsにおいてFASNの強い発現が認められた。一方、GSCsに対して血清添加による分化誘導を行ったところ、nestin、Sox2、脂肪酸結合タンパク質 (Fatty acid binding protein : FABP) 7などの幹細胞マーカーの発現低下とともに、FASNの発現が低下した。そこで、FASN阻害剤 (cerulenin) の添加により*de novo*脂肪酸合成を阻害すると、GSCsの浸潤能が低下した。さらに幹細胞マーカー (nestin、Sox-2、FABP7) の発現低下と、分化マーカーであるGFAP (glial fibrillary acidic protein) の発現上昇が認められた。以上の結果から、FASNはグリオーマ幹細胞の脂肪酸代謝および*de novo*脂肪酸合成を介して、GSCsの未分化性維持と浸潤能に関与していることが示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1435 号	氏 名	安本 有希
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	鈴木 倫保	
	副査教授	徳田 信子	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
脂肪酸合成酵素 (FASN) は、グリオーマ幹細胞の未分化能維持に関与する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Inhibition of fatty acid synthase decreases expression of stemness markers in glioma stem cells.			
(脂肪酸合成酵素の阻害により、グリオーマ幹細胞における未分化マーカーの発現が低下する)			
掲載雑誌名 PLOS ONE 第11巻 第1号 e0147717 (2016年1月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>グリオブラストーマはグリオーマの中で最も予後が悪く、その抗癌剤・放射線療法への耐性や再発にはグリオーマ幹細胞が関与していると考えられている。癌における代謝のリプログラミングをもたらし Warberg 効果と、それに続く <i>de novo</i> 脂肪酸合成は iPS 細胞の特徴であると同時に、癌幹細胞の特徴でもある可能性が示唆されている。このように近年癌における代謝のリプログラミングは、癌の重要な特徴として非常に注目されている。脂肪酸合成酵素 (Fatty acid synthase : FASN) は <i>de novo</i> 脂肪酸合成に必須の酵素であり、様々な癌において強く発現していることが報告されているが、癌幹細胞における発現の意義は明らかにされていない。そこで本研究では、患者由来グリオーマ幹細胞 (GSCs) における FASN の発現とその生物学的意義について解析した。グリオブラストーマ患者から樹立した GSCs は、血清添加により分化誘導を行った株と比較し、<i>de novo</i> 脂質合成が亢進していた。また、GSCs において FASN の強い発現が認められた。一方、GSCs に対して血清添加による分化誘導を行ったところ、nestin、Sox2、脂肪酸結合タンパク質 (Fatty acid binding protein : FABP) 7 などの幹細胞マーカーの発現低下とともに、FASN の発現が低下した。そこで、FASN 阻害剤 (cerulenin) の添加により <i>de novo</i> 脂肪酸合成を阻害すると、GSCs の浸潤能が低下した。さらに幹細胞マーカー (nestin、Sox-2、FABP7) の発現低下と、分化マーカーである GFAP (glial fibrillary acidic protein) の発現上昇が認められた。以上の結果から、FASN はグリオーマ幹細胞の脂肪酸代謝および <i>de novo</i> 脂肪酸合成を介して、GSCs の未分化性維持と浸潤能に関与していることが示唆された。</p> <p>以上の結果より、FASN を介した脂肪酸合成が GSCs の未分化能維持に関与していることが明らかになった。GSCs における脂肪酸代謝制御のメカニズムの解明は、グリオーマのバイオロジーの理解や新規治療法の開発に寄与するものと考えられる。</p> <p>本論文は、FASN が脂肪酸合成を介して未分化能維持に関与していることを示した重要な成果である。よって学位論文に十分値するものと判断する。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			