

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1811 号

Overexpression of TEAD4 in atypical teratoid/rhabdoid tumor: New insight to the pathophysiology of an aggressive brain tumor

(非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 (AT/RT) の腫瘍形成における TEAD4 の役割)

鈴木 まりお (すずき まりお)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、非定型奇形腫瘍ラブドイド腫瘍 (AT/RT) における TEAD4 の発現上昇を発見し報告した。著者らは、症例より樹立した初代細胞株を用い TEAD4 のコピー数増幅とそれに続く mRNA およびタンパクレベルでの発現上昇を指摘し、それらの現象を母数の多い集団において検証、また共因子である YAP1 ならびに下流経路である MYC および CCND1 の発現上昇を報告し、AT/RT の腫瘍性格の形成に Hippo signaling pathway が関与することを示唆した。また、ラブドイド腫瘍において TEAD4 をノックダウンさせることにより、その細胞増殖および細胞遊走能が有意に抑制させられることを発見した。

AT/RT は悪性度の高い脳腫瘍のひとつであり、治療抵抗性を示す。近年の網羅的分子生物学的検索の発展に伴い徐々にその背景は明らかになりつつあるものの、依然として未開な部分が多く治療標的の確立には至っていない。本論文は AT/RT における TEAD4 の発現上昇という新たな分子生物学的特徴を発見し、さらに腫瘍性格形成に Hippo signaling pathway の寄与を示唆している。TEAD4 の抑制により細胞増殖・遊走が抑制された事実は、この pathway が治療標的となりうる可能性を示唆したといえる。

本論文は新たな知見のみならず、難治性腫瘍の新たな治療可能性を示しており、博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。