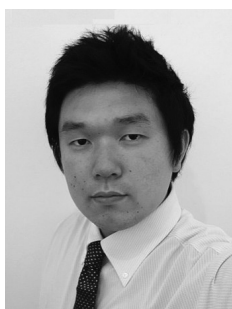


## 脳神経研究奨励賞 (新見賞)



藤村 篤史

## 略 歴

昭和58年6月29日生  
平成21年3月 岡山大学医学部医学科卒業  
平成21年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科入学  
岡山大学病院初期臨床研修開始  
平成23年3月 岡山大学病院初期臨床研修修了  
平成24年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了  
平成25年2月 日本学術振興会海外特別研究員（イタリア・パドヴァ大学）

## 研究論文内容要旨

悪性脳腫瘍（膠芽腫）は、高度に正常脳に腫瘍細胞が浸潤し、これにより予後不良な疾患となっている。今回我々は、細胞周期制御遺伝子のCyclin G2が、低酸素により誘導され、腫瘍細胞の浸潤を誘導するメカニズムについて解明した。まず我々は、低酸素により誘導される細胞骨格に関連する遺伝子を、これまで報告のあった3つのマイクロアレイのデータ解析よりCyclin G2に着目した。Cyclin G2は5%の軽度な低酸素環境下で、わずかに発現し、1%の高度な低酸素で強く発現する。また、膠芽腫患者の組織より強い低酸素を示す壊死領域周囲の偽柵状配列部分に発現しており、低酸素環境により細胞移動が増強されている像と推測された。ヒト悪性脳腫瘍細胞株に対して、Cyclin G2を過剰発現させると、腫瘍細胞の移動は高まり、逆にCyclin G2の発現をshRNAを用いて抑制すると、低酸素環境下においても細胞移動は抑制される事を示した。培養細胞を用いて、低酸素環境にて移動能が亢進している細胞を観察したところ、移動する細胞の先端部においてCyclin G2が局在しており、細胞骨格のF-actinと共局在していた。さらに、Cyclin G2はWH2 motifと呼ばれる細胞骨格のactinと結合するドメインを持っている。Cyclin G2のWH2 motifの219番目のアミノ酸変異を行うと、仮足の形成が止まり、細胞浸潤が抑制される。さらに、細胞骨格の形成に関与するSFK（Src Family Kinase）に対する影響を見たところ、通常酸素下であってもCyclin G2はSFKの標的であるcortactinのリン酸化を誘導することを示した。Cyclin G2はSFKの中でも低酸素にて誘導されるFYNという遺伝子関与していることが証明された。最後に本研究は、Cyclin G2が細胞浸潤の際に低酸素にて誘導される、細胞制御タンパク質cortactinや細胞骨格制御チロシンリン酸化酵素SFKと協働して、悪性脳腫瘍細胞の浸潤を制御しているメカニズムが証明された。

今回我々は、「低酸素環境」により細胞周期関連遺伝子であるCyclin G2が腫瘍で誘導され、Cyclin G2が悪性脳腫瘍の浸潤を引き起こすことを世界で初めて報告した。Cyclin G2はこれまで、細胞周期を停止させる働きがあると報告されてきたが、本研究は、脳腫瘍細胞が移動・浸潤する際には、細胞の先端部で細胞骨格により構成された足（仮足）の形成にかかわると、新しい機能を報告した。この研究結果は、今後の悪性脳腫瘍治療に向けた新しい方向性を見つける上で、非常に重要なものであると考えられる。